

5

---

**Neue Chelidonin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und ihre Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen  
Wirkstoffen**

---

10

**Beschreibung**

15 Die Erfindung betrifft neue Chelidonin-Derivate und Ver-  
fahren zu ihrer Herstellung; die Erfindung betrifft weiter-  
hin die Verwendung dieser Verbindungen in der Prophylaxe,  
Therapie, Verlaufskontrolle und in der Nachbehandlung von  
mit Zellwachstum, Zelldifferenzierung und/oder Zellteilung  
20 im Zusammenhang stehenden Krankheiten, insbesondere Tu-  
moren, und einen Kit, der die Chelidonin-Derivate umfasst.

Es ist bekannt, dass Inhaltsstoffe aus verschiedenen Heil-  
pflanzen, wie beispielsweise der Mariendistel, der Mistel,  
25 dem Schwarzkümmel, dem Sonnenhut, der Teufelskralle, aber  
auch dem Schöllkraut (*Chelidonium majus*) bei verschiedenen  
Krankheitsbildern eingesetzt werden können. So wirkt das  
Schöllkraut gegen Warzen und kann gegen verschiedene  
Gallenerkrankungen eingesetzt werden. Das Schöllkraut ent-  
30 hält zirka 30 Alkaloide mit einem Gesamtgehalt von zirka  
0,1 bis 1 Gew.-%, darunter unter anderem Chelelerythrin,  
Sanguinhrin, Berberin und Chelidonin. Es ist bekannt, dass  
Chelidonin krampflösend und schmerzstillend wirkt. Weiter-  
hin ist bekannt, dass der gelbe Milchsaft der frischen  
35 Pflanze aufgrund des Gehalts an Chelidonin die Zellteilung

hemmen kann. Die Wirkung auf die Teilung der Zellen ist jedoch bei zahlreichen Zellkulturen, beispielsweise bei tumorigen und nicht tumorigen Zellen, zu beobachten. Aus diesem Grund gab es Versuche, Chelidonin-Derivate bereitzustellen, die spezifisch gegen Tumorzellen wirken, jedoch nur geringe bzw. gar keinen Effekt auf nicht entartete, das heißt nicht tumorige Zellen, zeigen. So beschreiben Jalilian et al. (2001) die Synthese-Chelidonin-Derivate, die möglicherweise als antitumorale Wirkstoffe eingesetzt werden können. Bei den Derivaten handelt es sich um Fluorobenzoate, die so markiert sind, dass mit ihnen Untersuchungen der Wechselwirkung mit mikrotubulären Strukturen durchgeführt werden können. Gryniewicz et al. (2001) beschreiben verschiedene Chelidonin-Derivate, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem haben. Die offenbarten Derivate zeigen insbesondere einen antiserotoninergen Effekt, der für die Muttersubstanz Chelidonin nicht offenbart ist.

Ein weiteres Chelidonin-Derivat ist Okrain, das als trimäre Verbindung aus Schöllkrautalkaloiden mit Thiophosphorsäuretriazit in der Krebstherapie angewendet wird. Es konnte gezeigt werden, dass in Zellkulturen und in Tierversuchen eine antitumoröse Wirksamkeit von Okrain nachgewiesen werden kann. Weiterhin gibt es einzelne Offenbarungen, aus denen hervorgeht, dass Okrain im humanen Bereich bei Prostatakarzinomen, beim kolorektalen Karzinom und bei Brustkrebs eine therapeutische Wirkung zeigt. Bisher konnte jedoch nicht gezeigt werden, welche Wirksubstanzen innerhalb der unterschiedlichen Chargen von Okrain für die beschriebene antitumorale Wirkung verantwortlich sind. Keines der verwendeten Mittel besitzt derzeit eine offizielle Zulassung in EU-Mitgliedsstaaten.

Neben dem Zweifel an der Struktur der Substanzen wie auch an der Zusammensetzung fehlt daher für die meisten der verwendeten Substanzen ein Wirkungsnachweis (Hopf, 2002).

- 5 Aufgabe der Erfindung war es daher, weitere Chelidonin-Derivate bereitzustellen, die strukturell eindeutig bestimmt werden können und für die eine antitumorale Wirksamkeit ursächlich gezeigt werden kann.
- 10 Die Erfindung löst diese erfindungsgemäße Aufgabe durch die Bereitstellung von neuen Chelidonin-Derivaten mit einer antitumoralen Wirkung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Chelidonin-Acetat, Trifluoressigsäure-Chelidoninylester, Chelidoninyl-trichlormethyl-kohlensäureester, Bernstein-
- 15 säure-chelidoninyl-methylester, Chelidoninyl-ethyl-oxalsäurediester, N-(3-Trifluormethylphenyl)-chelidoninyl-urethan, Chelidoninyl-phenylalanylester, Chelidoninyl-propylester und/oder Chelidoninyl-alanylester.
- 20 Überraschenderweise konnte gezeigt werden, dass die synthetisierten Chelidonin-Derivate eine antitumorale Wirksamkeit zeigen.

- Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die
- 25 erfindungsgemäßen Chelidonin-Derivate gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, einem Adjuvants und/oder einen Vehikel umfassen.

- Im Folgenden werden die Begriffe Chelidonin-Derivate, er-
- 30 findungsgemäße Verbindungen und pharmazeutische Mittel synonym verwendet, das heißt, sofern es Ausführungen zu erfindungsgemäßen Verbindungen oder Chelidonin-Derivaten gibt, beziehen sie sich auch auf pharmazeutische Mittel, die diese Strukturen umfassen. Die erfindungsgemäßen Cheli-
- 35 donin-Derivate, bzw. Verbindungen oder pharmazeutische Mit-

tel können in einer therapeutischen Menge mit einem Organismus in Kontakt gebracht werden.

Der Ausdruck therapeutische Menge bezeichnet wie hierin  
5 verwendet eine Menge, die Symptome einer Störung oder responsiven, pathologisch physiologischen Kondition verhindert oder verbessert. In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist die verabreichte Menge ausreichend, einen Tumor im Wachstum zu hemmen, die im Wesentlichen die  
10 Ausbreitung eines Tumors, die Tumor-Angiogenese, die Tumor-Invasion und/oder die Tumor-Metastasierung im Rezipienten verhindert oder hemmt. Die Erfindung betrifft demgemäß pharmazeutische Mittel oder Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen, gegebenenfalls zusammen  
15 mit pharmazeutischen Hilfsstoffen.

Die an einem Gesunden im Falle der Prophylaxe bzw. an einem Patienten im Falle der Therapie zu verwendende Menge an erfindungsgemäßen Verbindungen wird formuliert und die Dosis gemäß üblicher medizinischer Praxis festgesetzt, wobei  
20 die zu behandelnde Störung, der Zustand des einzelnen Patienten, die Verabreichungsstelle, das Verabreichungsverfahren und andere, den behandelnden Ärzten bekannte Faktoren berücksichtigt werden. In ähnlicher Weise hängt die  
25 Dosis der verabreichten erfindungsgemäßen Verbindungen von den Eigenschaften des Tumors ab, von der in vivo Halbwertszeit erfindungsgemäßen Verbindungen im Plasma wie auch von der Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindungen in der Formulierung, dem Verabreichungsweg, der Stelle und der  
30 Rate der Dosierung, der klinischen Toleranz des jeweiligen Individuums (Mensch und Tier), der pathologischen Affektion des Patienten und dergleichen, wie es Ärzten bzw. anderen Fachleuten bekannt ist. Im Allgemeinen werden Dosierungen von etwa 0,1 bis 1000 mg pro Individuum und Verabreichung  
35 bevorzugt; besonders bevorzugt ist eine Dosierung von 10

bis 500 mg, ganz besonders bevorzugt von 200 bis 400 mg, insbesondere von 300 mg. Es können während einer Abfolge aufeinander folgender Verabreichungen auch unterschiedliche Dosierungen eingesetzt werden.

5

Es ist zum Beispiel vorgesehen, dass Injektionen (intramuskulär oder subkutan oder in die Blutgefäße) ein Weg für die therapeutische Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise der eingekapselten oder an Träger gebundenen erfindungsgemäßen Verbindungen, sind, obgleich die Zufuhr als Aerosol, über Katheter oder chirurgische Schläuche auch angewendet werden kann. Andere bevorzugte Wege umfassen Suspensionen, Tabletten, Kapseln und dergleichen für die orale Verabreichung, im Handel erhältliche Vernebler für flüssige Formulierungen und Inhalationen von lyophilisierten oder aerolysierten Verbindungen und Suppositorien für rektale oder vaginale Verabreichung. Flüssige Formulierungen können die Eignung der gewählten Parameter, zum Beispiel Dosis, Schema, Adjuvanzwahl und dergleichen, kann durch Entnahme von Serum-Aliquoten aus dem Patienten - das heißt dem Mensch oder dem Tier - und Testen im Verlauf der Applikationen bestimmt werden. Alternativ und begleitend dazu kann die Menge von T-Zellen oder anderen Zellen des Immunsystems auf herkömmliche Weise bestimmt werden, um einen Gesamtüberblick über die immunologische Konstitution des Patienten zu erhalten. Zusätzlich kann der klinische Zustand des Patienten auf die gewünschte Wirkung hin beobachtet werden. Insbesondere kann das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren bestimmt werden. Da Tumoren mit anderen Erkrankungen wie zum Beispiel Infektionen assoziiert sein können, ist es auch möglich, diese zusätzlich mit zu verfolgen.

Im Allgemeinen können sowohl wässrige Formulierungen als auch trockene erfindungsgemäße Verbindungen mit einem

Exzipienten vermengt werden, um für eine stabilisierende Wirkung vor der Behandlung beispielsweise mit einem Lösungsmittel zu sorgen. Eine wässrige Lösung einer erfindungsgemäßen Verbindung kann eine erfindungsgemäße Verbindung in Suspension oder eine Lösung sein.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann in einer Lösung mit einem Konservierungsmittel eingebracht sein. Beispiele für geeignete Konservierungsmittel der Suspension bzw. Lösungen umfassen Phenol, Benzylalkohol, m-Kresol, Methylparaben, Propylparaben, Benzalkoniumchlorid und Benzethoniumchlorid. Im Allgemeinen können die Formulierungen der erfindungsgemäßen Verbindungen Komponenten in Mengen enthalten, die der Herstellung stabiler Formen nicht abträglich sind und Mengen, die für wirksame, sichere pharmazeutische Verabreichungen geeignet sind. Beispielsweise können andere pharmazeutisch annehmbare, dem Fachkundigen bekannte Exzipienten einen Teil der erfindungsgemäßen Verbindungen oder Formulierungen bilden. Diese umfassen beispielsweise Salze, verschiedene Füller, zusätzliche Pufferagenzien, Chelatbildner, Antioxydanzien, Co-Lösungsmittel und dergleichen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Liposomen, Siosomen und/oder Niosomen assoziiert.

Dies kann beispielsweise so erfolgen, dass die erfindungsgemäße Verbindung in einem Liposom eingeschlossen oder auf der Liposomenoberfläche verankert vorliegt. Dem Fachmann ist bekannt, dass künstliche bzw. natürliche Membranen von Liposomen eine immunstimulierende Wirkung haben können, insbesondere dann, wenn die Komponenten auf die Oberfläche der Liposomen gekoppelt werden oder im Inneren der Liposomen eingeschlossen sind oder einfach nur mit den Liposomen zusammen vermischt werden. Derartige Formulierungen

von Liposomen können parentral appliziert werden. Es ist möglich, derartige Formulierungen mit bekannten Methoden, wie zum Beispiel einem Spray, nasal auf die Schleimhäute der Nasenhöhlen zu applizieren. Eine mit dem Spray vorgenommene therapeutische Behandlung ist bevorzugt für die Behandlung von Lungenkrebs oder Hals-Nasen-Ohren Tumoren geeignet. Insbesondere bei der nasalen Verabreichung muss die erfindungsgemäße Verbindung in einem solchen Zustand auf die Schleimhaut aufgetragen werden, dass sie in der Lage ist, die Schleimhaut zu durchdringen oder durch diese absorbiert zu werden. Daher muss das Vesikel mit dem Schleim biokompatibel sein und ein gewisses Maß an Hydrophilie aufweisen. Dem Fachmann sind derartige Strukturen beispielsweise aus der EP 0682528 bekannt, deren Lehre mit in den Offenbarungsgehalt der Erfindung aufgenommen ist. Die liposomale Zusammensetzung kann einen oder mehrere zusätzliche pharmazeutische Träger umfassen, die ausgewählt sind aus oberflächenaktiven Stoffen und Absorptionsförderern wie zum Beispiel Polyoxyethylenalkoholethern, Gallensalzen und deren Derivaten, Fusidinsäure und deren Derivaten, Oleinsäure, Lecithin, Lysolecithinen, Tween® 21 bis 85, usw., wasserabsorbierenden Polymeren wie zum Beispiel Glycofurol, Polyethylenglycol 200 bis 7500, Polyvinylpyrrolidon, Propylenglycol oder Polyacrylsäure, Gelatine, Cellulose und Derivaten usw.; Substanzen, welche den enzymatischen Abbau hemmen, wie zum Beispiel Aprotinin usw.; organischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Alkoholen, zum Beispiel Ethanol, Glycerol, Benzylalkohol usw.; oder Ethylacetat usw.; hydrophoben Mitteln wie zum Beispiel pflanzlichem Öl, Sojabohnenöl, Erdnussöl, Kokosnussöl, Maisöl, Olivenöl, Sonnenblumenöl, "Miglyolen" oder deren Mischungen usw.; pH-regulierenden Mitteln wie zum Beispiel Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Citraten usw.; Konservierungsmitteln und den osmotischen Druck regulierenden Mitteln wie zum Beispiel Glycerol, Natriumchlorid,

Methylparaoxybenzoat, Benzoesäure usw.; Liposomen- und/oder Emulsionsformulierungen wie zum Beispiel Lecithinen usw.; mikroverkapselten Formulierungen; Treibmitteln wie zum Beispiel Butan.

5

Bevorzugt ist es in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls miteinander assoziiert oder mit einem Träger verbunden in Liposomen eingeschlossen sind, wobei der Einschluss in Liposomen im Sinne der Erfindung nicht zwingend bedeuten muss, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen im Inneren der Liposomen vorliegen, ein Einschluss im Sinne der Erfindung kann auch bedeuten, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit der Membran der Liposomen assoziiert sind, beispielsweise so, dass diese auf der äußeren Membran verankert sind. Eine solche Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen in oder auf den Liposomen ist vorteilhaft, wenn der Fachmann die Liposomen so auswählt, dass sie eine immunstimulierende Wirkung haben. Dem Fachmann sind aus der DE 198 51 282 verschiedene Möglichkeiten bekannt, die immunstimulierende Wirkung von Liposomen zu modifizieren. Bei den Lipiden kann es sich um einfache Lipide handeln, wie beispielsweise Ester und Amide oder um komplexe Lipide wie zum Beispiel um Glycolipide wie Cerebroside oder Ganglioside, um Sphingolipide oder um Phospholipide.

15  
20  
25

Bei den Trägern, die Bestandteil von Arzneimitteln sein können - die die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen -, kann es sich im Sinne der Erfindung um Proteine handeln, die aufgrund ihres immunogenen Verhaltens die Antikörperantwort stimulieren, aber auch um den Fachmann bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe wie zum Beispiel QS21, GPI-0100 oder andere Saponine, Wasser-Öl-Emulsionen wie beispielsweise Montanide, Polylysin, Polyagenin-Verbindungen oder

30  
35



andere, wie zum Beispiel phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, Wasser, verschiedene Arten von Detergenzien, sterile Lösungen und dergleichen mehr.

- 5 Ein pharmazeutisches Mittel im Sinne der Erfindung ist jedes Mittel im Bereich der Medizin, welches in der Prophylaxe, Diagnose, Therapie, Verlaufskontrolle oder Nachbehandlung von Patienten eingesetzt werden kann, die einen Tumor so umfassen, dass sich zumindest zeitweise eine
- 10 pathogene Modifikation des Gesamtzustandes bzw. des Zustandes einzelner Teile des Organismus etablieren konnte. So ist es beispielsweise möglich, dass das pharmazeutische Mittel im Sinne der Erfindung eine Vakzine oder ein Therapeutikum ist. Das pharmazeutische Mittel im Sinne der
- 15 Erfindung kann neben den erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise ein akzeptables Salz oder Komponenten dieser umfassen. Hierbei kann es sich beispielsweise um Salze anorganischer Säuren handeln wie zum Beispiel der Phosphorsäure bzw. um Salze organischer Säuren.
- 20 Weiterhin ist es möglich, dass die Salze frei von Carboxylgruppen sind und von anorganischen Basen abgeleitet wurden wie zum Beispiel Natrium, Kalium, Ammonium, Calcium oder Eisenhydroxyde oder auch von organischen Basen wie Iso-
- 25 propylamin, Trimethylamin, 2-Ethylaminoethanol, Histidin und andere. Beispiele für flüssige Träger sind sterile wässrige Lösungen, die keine weiteren Materialien oder aktiven Ingredienzien umfassen und beispielsweise Wasser oder solche, die einen Puffer wie zum Beispiel Natriumphosphat
- 30 mit einem physiologischen pH umfassen oder eine physiologische Salzlösung bzw. beides, wie zum Beispiel phosphat-gepufferte Natriumchloridlösung. Weitere flüssige Träger können mehr als nur ein Puffersalz, wie zum Beispiel Natrium- und Kaliumchlorid, Dextrose, Propylenglycol, Poly-
- 35 ethylenglycol oder andere umfassen. Flüssige Zusammen-

setzungen der pharmazeutischen Mittel können zusätzlich eine flüssige Phase, jedoch unter dem Ausschluss von Wasser, umfassen. Beispiele solcher zusätzlichen flüssigen Phasen sind Glycerin, Pflanzenöle, organische Ester oder Wasser-Öl-Emulsionen. Die pharmazeutische Zusammensetzung bzw. das pharmazeutische Mittel enthält typischerweise einen Gehalt von mindestens 0,1 Gew% der erfindungsgemäßen Verbindungen bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zusammensetzung. Die jeweilige Dosis bzw. der Dosisbereich für die Gabe des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels ist groß genug, um den gewünschten prophylaktischen oder therapeutischen Effekt der Bildung von neutralisierenden Antikörpern zu erreichen. Hierbei sollte die Dosis nicht so gewählt werden, dass unerwünschte Nebeneffekte dominieren. Im Allgemeinen wird die Dosis mit dem Alter, der Konstitution, dem Geschlecht des Patienten variieren sowie selbstverständlich auch in Bezug auf die Schwere der Erkrankung. Die individuelle Dosis kann sowohl in Bezug auf die primäre Erkrankung als auch in Bezug auf Eintreten zusätzlicher Komplikationen eingestellt werden. Die exakte Dosis ist durch einen Fachmann mit bekannten Mitteln und Methoden feststellbar, beispielsweise durch die Feststellung des Tumorstadiums in Abhängigkeit der Dosis bzw. in Abhängigkeit des Applikationsschemas oder der pharmazeutischen Träger und ähnlichem. Die Dosis kann hierbei je nach Patient individuell gewählt werden. Beispielsweise kann eine vom Patienten noch tolerierte Dosis des pharmazeutischen Mittels eine solche sein, deren Bereich im Plasma oder in einzelnen Organen lokal im Bereich von 0,1 bis 10000  $\mu\text{M}$  liegt, bevorzugt zwischen 1 und 100  $\mu\text{M}$ . Alternativ kann die Dosis auch in Bezug auf das Körpergewicht des Patienten bezogen berechnet werden. In einem solchen Fall wäre beispielsweise eine typische Dosis des pharmazeutischen Mittels in einem Bereich zwischen 0,1  $\mu\text{g}$  bis 100  $\mu\text{g}$  per kg Körpergewicht einzustellen, bevorzugt zwischen 1 und 50

µg/kg. Weiterhin ist es jedoch auch möglich, die Dosis nicht in Bezug auf den gesamten Patienten, sondern in Bezug auf einzelne Organe zu bestimmen. Dies wäre beispielsweise dann der Fall, wenn das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel beispielsweise in einem Biopolymer, eingebracht in den jeweiligen Patienten, in der Nähe bestimmter Organe mittels einer Operation platziert wird. Dem Fachmann sind mehrere Biopolymere bekannt, die Peptide oder rekombinante Proteine in einer gewünschten Art und Weise freisetzen können. Ein solches Gel kann beispielsweise 1 bis 1000 µg der erfindungsgemäßen Aminosäuresequenzen, zum Beispiel Peptide oder rekombinanten Proteine bzw. des pharmazeutischen Mittels pro ml Gelkomposition beinhalten, bevorzugt zwischen 5 bis 500 µg/ml und besonders bevorzugt zwischen 10 und 100 mg/ml. In solch einem Fall wird das therapeutische Mittel als feste, gelartige oder als flüssige Komposition verabreicht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Träger ausgewählt aus der Gruppe umfassend Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel, und/oder Gleitmittel.

Hierbei handelt es sich bei den Füll- und Streckmitteln bevorzugt um Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, bei dem Bindemittel, bevorzugt Carbocymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, bei dem Feuchthaltemittel bevorzugt um Glycerin, bei dem Sprengmittel bevorzugt um Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, bei dem Lösungsverzögerer vorzugsweise um Paraffin und bei dem Resorptionsbeschleuniger bevorzugt um quarternäre Ammoniumverbindungen, bei dem Netzmittel bevorzugt um Cetylalkohol und Glycerinmonostearat, bei dem Adsorptionsmittel bevorzugt um Kaolin und Bentonit und bei

dem Gleitmittel bevorzugt um Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polythylenglykole oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

- 5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen als Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zu-  
10 bereitet und/oder in dieser Form angewendet. Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, dass sie den oder die Wirkstoffe nur oder  
15 bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen zum Beispiel Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.
- 20 Die Arzneimittel dieser Erfindung können bevorzugt zur oralen Verabreichung in einer beliebigen oral verträglichen Dosierungsform verwendet werden, die Kapseln, Tabletten und wässrige Suspensionen und Lösungen einschließt, aber nicht darauf beschränkt ist. Im Fall von Tabletten zur oralen  
25 Verwendung schließen Träger, die häufig verwendet werden, Lactose und Maisstärke ein. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, werden auch typischerweise zugesetzt. Zur oralen Verabreichung in Kapselform schließen verwendbare Verdünnungsmittel Lactose und getrocknete Maisstärke ein. Wenn  
30 wässrige Suspensionen oral verabreicht werden, wird der Wirkstoff mit Emulgier- und Suspendiermitteln kombiniert. Falls gewünscht, können bestimmte Süßmittel und/oder Geschmacksstoffe und/oder Farbmittel zugesetzt werden.

Der oder die Wirkstoffe - das heißt die erfindungsgemäßen Verbindungen - können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

5

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, zum Beispiel Polyethylenglycole, Fette, zum Beispiel Kakaofett und höhere Ester (zum Beispiel C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe).

10

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, zum Beispiel tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglycole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

15

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, zum Beispiel Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, zum Beispiel Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

20

25

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, zum Beispiel Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglycole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten. Zur parenteralen Appli-

30

35

kation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, zum Beispiel Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, zum Beispiel ethoxilierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die Arzneimittel können in Form einer sterilen injizierbaren Zubereitung, zum Beispiel als sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspension, vorliegen. Diese Suspension kann auch im Fachgebiet bekannten Verfahren unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Netzmittel (wie zum Beispiel Tween 80) und Suspendiermittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem ungiftigen parenteral verträglichen Verdünnungs- oder Lösungsmittel, zum Beispiel als Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Zu den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, gehören Mannit, Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Außerdem werden üblicherweise sterile, nichtflüchtige Öle als Lösungsmittel oder Suspendiermedium verwendet. Zu diesem Zweck kann ein beliebiges mildes nichtflüchtiges Öl einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride verwendet werden. Fettsäuren, wie Ölsäure und ihre Glyceridderivate sind bei der Herstellung von Injektionsmitteln verwendbar, wie es natürliche pharmazeutisch verträgliche Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Formen sind. Diese Öllösungen oder Suspensionen können auch einen langkettigen Alkohol oder einen ähnlichen Alkohol enthalten als Verdünnungs- oder Dispergiermittel.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, zum Beispiel Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, zum Beispiel Saccharin, enthalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in den aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

10

Die aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten. Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, zum Beispiel durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitung kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgussformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen

Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95, besonders bevorzugt von 20 bis 80 Gew.-% in einer Zubereitung  
10 eingebracht. Das heißt, die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, zum Beispiel Tabletten, Pillen, Granulaten und anderen, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden. Die Wirkstoffmenge, das heißt die Menge einer erfindungsgemäßen Ver-  
15 bindung, die mit den Trägermaterialien kombiniert wird, um eine einzige Dosierungsform zu erzeugen, wird von dem Fachmann in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Wirt, vom zu behandelnden Tumor und der besonderen Verabreichungsart variieren können. Nach Besserung des Zustandes eines Wirts  
20 bzw. eines Patienten kann der Anteil der wirksamen Verbindung in der Zubereitung so geändert werden, dass eine Erhaltungsdosis vorliegt. Anschließend kann die Dosis oder Frequenz der Verabreichung oder beides als Funktion der Symptome auf eine Höhe verringert werden, bei der der ver-  
25 besserte Zustand beibehalten wird. Wenn die Symptome auf das gewünschte Niveau gelindert worden sind, sollte die Behandlung aufhören. Patienten können jedoch eine Behandlung mit Unterbrechung auf Langzeitbasis nach beliebigem Wiederauftreten von Erkrankungssymptomen benötigen. Demgemäß ist  
30 der Anteil der Verbindungen, das heißt ihre Konzentration, in der Gesamtmischung der pharmazeutischen Zubereitung ebenso wie ihre Zusammensetzung oder Kombination variabel und kann vom Fachmann aufgrund seines Fachwissens modifiziert und angepasst werden.



Dem Fachmann ist bekannt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem Organismus, bevorzugt einem Menschen oder einem Tier, auf verschiedenen Wegen in Kontakt gebracht werden können. Weiterhin ist dem Fachmann bekannt, dass insbesondere die pharmazeutischen Mittel in verschiedenen Dosierungen appliziert werden können. Die Applikation sollte hierbei so erfolgen, dass der Tumor möglichst effektiv bekämpft wird bzw. der Ausbruch einer solchen Krankheit in einer prophylaktischen Gabe verhindert wird. Die Konzentration und die Art der Applikation kann vom Fachmann durch Routineversuche eruiert werden. Bevorzugte Applikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die orale Applikation in Form von Pulver, Tabletten, Saft, Tropfen, Kapseln oder ähnlichem, die rektale Applikation in Form von Zäpfchen, Lösungen und ähnlichem, parenteral in Form von Injektionen, Infusionen und Lösungen, Inhalation von Dämpfen, Aerosolen und Stäuben und Pflastern sowie lokal in Form von Salben, Pflastern, Umschlägen, Spülungen und ähnlichem. Bevorzugt erfolgt das In-Kontakt-Bringen der erfindungsgemäßen Verbindungen prophylaktisch oder therapeutisch. Bei einer prophylaktischen Gabe soll die Bildung den genannten Tumoren zumindest dergestalt verhindert werden, dass eine weitere Vermehrung dieser stark vermindert wird oder dass Tumoren nahezu vollständig eliminiert werden. Bei einem therapeutischen In-Kontakt-Bringen liegt bereits eine Tumorerkrankung des Patienten vor und die bereits im Körper vorhandenen Tumoren sollen entweder abgetötet oder in ihrer Vermehrung gehemmt werden. Weitere hierfür bevorzugte Applikationsformen sind beispielsweise die subkutane, die sublinguale, die intravenöse, die intramuskuläre, die intraperitoneale und/oder die topische.

Neben den bereits ausgeführten Konzentrationen bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer bevorzugten Ausführungsform die Verbindungen weiterhin in

einer Gesamtmenge von 0,05 bis 500 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt werden, bevorzugt von 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht. Hierbei handelt es sich vorteilhafterweise um eine therapeutische Menge, die verwendet wird, um die Symptome einer Störung oder responsiven, pathologisch physiologischen Kondition zu verhindern oder zu verbessern. Die verabreichte Menge ist ausreichend, um das Tumorstadium zu hemmen.

Selbstverständlich wird die Dosis vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Grad der Krankheit, der Art einer notwendigen gleichzeitigen Behandlung, der Häufigkeit der Behandlung und der Art der gewünschten Wirkungen und der Nebenwirkungen abhängen. Die tägliche Dosis von 0,05 bis 500 mg/kg Körpergewicht kann einmalig oder mehrfach angewendet werden, um die gewünschten Ergebnisse zu erhalten. Die Dosishöhen pro Tag sind bei der Vorbeugung und bei der Behandlung einer Tumorerkrankung einschließlich einer Infektion anwendbar, beispielsweise bei Infektionen, die einen Tumor verursachen bzw. mit verursachen können, wie zum Beispiel eine Hepatitis-, insbesondere eine Hepatitis B-Infektion. Typischerweise werden insbesondere pharmazeutischen Mittel zur etwa 1- bis 7-maligen Verabreichung pro Tag oder alternativ oder zusätzlich als kontinuierliche Infusion verwendet. Solche Verabreichungen können als chronische oder akute Therapie angewendet werden. Die Wirkstoffmengen, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden, um eine einzelne Dosierungsform zu erzeugen, können in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Wirt und der besonderen Verabreichungsart selbstverständlich variieren. Bevorzugt ist es, die Targetsdosis auf 2 bis 5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1 bis 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,05 bis 500 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Selbstverständlich ist es möglich, den Wirkstoffgehalt auch höher zu wählen,

beispielsweise bis zu einer Konzentration bis 5000 mg/kg. Beispielsweise können Tabletten auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1 bis 3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 3 bis 3000 mg betragen. Wenn der Wirkstoff - wie ausgeführt - durch eine Injektion verabreicht wird, ist es bevorzugt, 1- bis 8-mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion den Wirt mit den erfindungsgemäßen Verbindungen in Kontakt zu bringen, wobei Mengen von 4 bis 4000 mg pro Tag bevorzugt sind. Die bevorzugten Gesamtmengen pro Tag haben sich in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen. Es kann erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Wirts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. dem Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen bevorzugt sein, den Organismus mit weniger als den genannten Mengen in Kontakt zu bringen, während in anderen Fällen die angegebene Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierungen und der Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

25

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Einzelgabe von 1 bis 80, insbesondere von 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Wie auch die Gesamtmenge pro Tag kann auch die Menge der Einzelgabe pro Applikation von dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens variiert werden. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in den genannten Einzelkonzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser auch in der Veterinärmedizin gegeben wer-

35

den. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird, und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben Tagesdosis oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können demgemäß bevorzugt 1, 2, 3 oder 4 oder mehrere Einzeldosen oder 0,5, 0,3 oder 0,25 einer Einzeldosis enthalten. Bevorzugt wird die Tagesdosis der erfindungsgemäßen Verbindungen auf 2 bis 10 Applikationen verteilt, bevorzugt auf 2 bis 7, besonders bevorzugt auf 3 bis 5 Applikationen. Selbstverständlich ist auch eine Dauerinfusion der erfindungsgemäßen Mittel möglich.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden bei jeder oralen Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen 1 bis 10 Tabletten oder Kapseln gegeben, bevorzugt 4 bis 8 Kapseln oder Tabletten und ganz besonders bevorzugt 6 Kapseln oder Tabletten. Die erfindungsgemäßen Tabletten oder Kapseln können mit dem Fachmann bekannten Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt werden, dass sie den oder die Wirkstoffe nur bei bevorzugten, in einem bestimmten Teil des Wirts freigeben.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem anderen bekannten pharmazeutischen Mittel eingesetzt werden. Das heißt, die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer prophylaktischen oder therapeutischen Kombination in Verbindung mit den bekannten Arzneimitteln eingesetzt werden. Diese Kombinationen können gemeinsam, zum Beispiel in einer einheitlichen pharmazeutischen Formulierung verabreicht werden, oder getrennt, zum Beispiel in Form einer Kombination aus Tabletten, Injektion oder anderen Medikamenten, die zu gleichen oder zu unterschied-

lichen Zeiten verabreicht werden, mit dem Ziel, die gewünschte prophylaktische oder therapeutische Wirkung zu erzielen. Bei diesen bekannten Mitteln kann es sich um Mittel handeln, die die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen steigern.

Selbstverständlich ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die pharmazeutischen Mittel, allein oder zusammen mit anderen Mitteln in einer Therapie, beispielsweise in einer Kombinationstherapie, als regionale Therapie einzusetzen; dies kann beispielsweise bei einem Lebertumor bevorzugt sein.

Dem Fachmann ist bekannt, dass es vorteilhaft sein kann, bei bestimmten Tumorerkrankungen die Konzentration von Glutation durch Oxidantien und/oder Adduktbildner herabzusetzen. Hierfür kann es bevorzugt sein, die Konzentration von Platinkomplexen als Chemotherapeutikum bzw. der erfindungsgemäßen Verbindungen zu erhöhen.

Typischerweise gibt es ein optimales Verhältnis der erfindungsgemäßen Verbindung(en) untereinander und/oder mit anderen therapeutischen oder wirkungssteigernden Mitteln (wie Transportinhibitoren und/oder -aktivatoren, Stoffwechselinhibitoren, Inhibitoren oder Aktivatoren für die Nierenausscheidung oder Glukuronidation, wie Probenecid, Acetaminophen, Aspirin, Lorazepam, Cimetidin, Ranitidin, Colifibrat, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen etc.) in dem die Wirkstoffe in einem optimalen Verhältnis vorliegen. Ein optimales Verhältnis ist als das Verhältnis definiert, bei dem die erfindungsgemäße(n) Verbindung(en) mit einem anderen therapeutischen Mittel oder Mitteln so ist, dass die therapeutische Gesamtwirkung größer ist als die Summe der Wirkungen der einzelnen therapeutischen Mittel. Das optimale Verhältnis findet man üblicherweise, wenn die Mittel

im Verhältnis von 10:1 bis 1:10, 20:1 bis 1:20, 100:1 bis 1:100 und 500:1 bis 1:500 vorliegen. Gelegentlich wird eine verschwindend geringe Menge eines therapeutischen Mittels genügen, um die Wirkung eines oder mehrerer anderer Mittel zu steigern. Zusätzlich ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombinationen besonders nützlich, um das Risiko der Resistenzentwicklung herabzusetzen und/oder die therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen. Selbstverständlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen bekannten anti-Tumor Mitteln verwendet werden. Dem Fachmann sind derartige Mittel bekannt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können demgemäß mit allen herkömmlichen Mitteln, insbesondere anderen Arzneimitteln, verabreicht werden, die für die Verwendung im Zusammenhang insbesondere mit Tumor-Arzneimitteln verfügbar sind, entweder als einzelne Arzneimittel oder in Kombination von Arzneimitteln. Sie können allein verabreicht werden oder in Kombination mit diesen.

Bevorzugt ist es, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den anderen bekannten pharmazeutischen Mitteln im Verhältnis von etwa 0,005 zu 1 verabreicht werden. Bevorzugt ist es, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit insbesondere virushemmenden Mitteln im Verhältnis von 0,05 bis etwa 0,5 Teilen zu etwa 1 Teil der bekannten Mittel zu verabreichen. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in Substanz oder als wässrige Lösung vorliegen zusammen mit anderen Materialien wie Konservierungsmitteln, Puffersubstanzen, Mitteln die zur Einstellung der Osmolarität der Lösung vorgesehen sind etc.

Bevorzugt wird das pharmazeutische Mittel auch als Vakzine nach der Etablierung eines Tumors oder als vorbeugende Impfung eingesetzt. Die Impfung erfolgt vorteilhafterweise so, dass es nach der Applikation im Organismus zur Ent-

wicklung eines Schutzes gegen die Ausbreitung oder die Bildung von Tumoren kommt. Selbstverständlich ist es auch möglich, dass die Impfung unmittelbar vor oder zeitnah nach der Manifestation eines Tumors erfolgt oder als Therapie  
5 mehrfach appliziert wird. Dem Fachmann ist bekannt, dass die Behandlung eines Tumors zu nahezu jedem Zeitpunkt auch nach der Bildung von Metastasen von Vorteil sein kann, so dass eine Impfung im Sinne der Erfindung auch eine Applikation des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels Wochen,  
10 Monate, Jahre bzw. Jahrzehnte nach der Bildung eines Tumors sein kann.

Die Erfindung betrifft auch einen Kit und dessen Verwendung in der Medizin. Es ist bevorzugt, die erfindungsgemäßen  
15 Verbindungen oder den Kit, der diese umfasst, in einer Kombinationstherapie, insbesondere zur Behandlung von Tumoren, zu verwenden. Besonders bevorzugt ist hierbei, dass die Kombinationstherapie eine Chemotherapie, eine Zytostatikabehandlung und/oder eine Strahlentherapie umfasst. In  
20 einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Kombinationstherapie eine adjuvante biologisch-spezifizierte Therapieform. Ganz besonders bevorzugt ist hierbei, dass diese Therapieform eine Immuntherapie ist. Weiterhin ist besonders bevorzugt, dass die Kombinations-  
25 therapie eine Gentherapie und/oder eine Therapie mit einer erfindungsgemäßen Verbindung umfasst. Dem Fachmann sind verschiedene Kombinationstherapien, insbesondere zur Behandlung von Tumoren, bekannt. Es kann zum Beispiel vorgesehen sein, dass innerhalb einer Kombinationstherapie  
30 eine Zytostatikabehandlung erfolgt oder beispielsweise eine Bestrahlung eines bestimmten Tumoreals, wobei diese Behandlung mit einer Gentherapie kombiniert wird, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen als Antikrebsmittel eingesetzt werden. Demgemäß kann es ganz besonders bevorzugt  
35 sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Erhöhung

der Sensitivität von Tumorzellen gegenüber Zytostatika und/oder Strahlen verwendet werden. Weiterhin ist es bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung der Vitalität, der Proliferationsrate von Zellen und/oder zur Induktion von Apoptose und eines Zellzyklus-Arrests verwendet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Krebserkrankung oder der Tumor, die/der behandelt oder verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Lunge, des Mediastinums, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitalsystems, des gynäkologischen Systems, der Brust, des endokrinen Systems, der Haut, Knochen- und Weichteilsarkomen, Mesotheliomen, Melanomen, Neoplasmen des zentralen Nervensystems, Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen im Kindesalter, Lymphomen, Leukämien, paraneoplastischen Syndromen, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritonealen Karzinomastosen, Immunsuppression-bezogenen Malignitäten und/oder Tumor-Metastasen.

Insbesondere kann es sich bei den Tumoren um folgende Krebsarten handeln: Adenokarzinom der Brust, der Prostata und des Dickdarms; alle Formen von Lungenkrebs, der von den Bronchien ausgeht; Knochenmarkkrebs, das Melanom, das Hepatom, das Neuroblastom; das Papillom; das Apudom, das Choristom, das Branchiom; das maligne Karzinoid-Syndrom; die Karzinoid-Herzerkrankung; das Karzinom (zum Beispiel Walker-Karzinom, Basalzellen-Karzinom, basosquamöses Karzinom, Brown-Pearce-Karzinom, duktales Karzinom, Ehrlich-Tumor, in situ-Karzinom, Krebs-2-Karzinom, Merkel-Zellen-Karzinom, Schleimkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Haferzellen-Karzinom, papilläres Karzinom, szirrhöses Karzinom, bronchiolo-alveoläres Karzinom, Bronchiai-Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Transitio-



nalzell-Karzinom); histiocytische Funktionsstörung; Leukämie (zum Beispiel in Zusammenhang mit B-Zellen-Leukämie, Gemischt-Zellen-Leukämie, Nullzellen-Leukämie, T-Zellen-Leukämie, chronische T-Zellen-Leukämie, HTLV-II-assoziierte Leukämie, akut lymphozytische Leukämie, chronisch-lymphozythische Leukämie, Mastzell-Leukämie und myeloische Leukämie); maligne Histiocytose, Hodgkin-Krankheit, non-Hodgkin-Lymphom, solitärer Plasmazelltumor; Reticuloendotheliose, Chondroblastom; Chondrom, Chondrosarkom; Fibrom; Fibrosarkom; Riesenzell-Tumore; Histiocytom; Lipom; Liposarkom; Leukosarkom; Mesotheliom; Myxom; Myxosarkom; Osteom; Osteosarkom; Ewing-Sarkom; Synoviom; Adenofibrom; Adenolymphom; Karzinosarkom, Chordom, Craniopharyngiom, Dysgerminom, Hamartom; Mesenchymom; Mesonephrom, Myosarkom, Ameloblastom, Cementom; Odontom; Teratom; Thymom, Chorioblastom; Adenokarzinom, Adenom; Cholangiom; Cholesteatom; Cyndrom; Cystadenocarcinom, Cystadenom; Granulosazelltumor; Gynadroblastom; Hidradenom; Inselzelltumor; Leydig-Zelltumor; Papillom; Sertoli-Zell-Tumor, Thekazelltumor, Leiomyom; Leiomyosarkom; Myoblastom; Myom; Myosarkom; Rhabdomyom; Rhabdomyosarkom; Ependynom; Ganglioneurom, Gliom; Medulloblastom, Meningiom; Neurilemmom; Neuroblastom; Neuroepitheliom, Neurofibrom, Neurom, Paragangliom, nicht-chromaffines Paragangliom, Angiokeratom, angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie; sclerosierendes Angiom; Angiomatose; Glomangiom; Hemangioendotheliom; Hemangiom; Hemangiopericytom, Hemangiosarkom; Lymphangiom, Lymphangiomyom, Lymphangiosarkom; Pinealom; Cystosarkom phyllodes; Hemangiosarkom; Lymphangiosarkom; Myxosarkom, Ovarialkarzinom; Sarkom (zum Beispiel Ewing-Sarkom, experimentell, Kaposi-Sarkom und Mastzell-Sarkom); Neoplasmen (zum Beispiel Knochen-Neoplasmen, Brust-Neoplasmen, Neoplasmen des Verdauungssystems, colorektale Neoplasmen, Leber-Neoplasmen, Pankreas-Neoplasmen, Hirnanhang-Neoplasmen, Hoden-Neoplasmen, Orbita-Neoplasmen, Neoplasmen des

Kopfes und Halses, des Zentralnervensystems, Neoplasmen des Hörorgans, des Beckens, des Atmungstrakts und des Urogenitaltrakts); Neurofibromatose und zervikale Plattenepitheldysplasie.

5

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebserkrankung oder der Tumor, die/der behandelt oder verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe: Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs umfassend Tumoren der inneren Nase, 10 der Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx, des Hypopharynx, des Ohres, der Speicheldrüsen und Paragangliome, Tumoren der Lunge umfassend nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Tumoren des Mediastinums, 15 Tumoren des Gastrointestinaltraktes umfassend Tumoren des Ösophagus, des Magens, des Pankreas, der Leber, der Gallenblase und der Gallenwege, des Dünndarms, Kolon- und Rektumkarzinome und Analkarzinome, Urogenitaltumoren umfassend Tumoren der Nieren, der Harnleiter, der Blase, der Prostata, der Harnröhre, des Penis und der Hoden, gynäkologische 20 Tumoren umfassend Tumoren des Zervix, der Vagina, der Vulva, Korpuskarzinom, maligne Trophoblastenerkrankung, Ovarialkarzinom, Tumoren des Eileiters (Tuba Fallopii), Tumoren der Bauchhöhle, Mammakarzinome, Tumoren endokriner 25 Organe umfassend Tumoren der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebennierenrinde, endokrine Pankreastumoren, Karzinoidtumoren und Karzinoidsyndrom, multiple endokrine Neoplasien, Knochen- und Weichteilsarkome, Mesotheliome, Hauttumoren, Melanome umfassend kutane und intraokulare 30 Melanome, Tumoren des zentralen Nervensystems, Tumoren im Kindesalter umfassend Retinoblastom, Wilms Tumor, Neurofibromatose, Neuroblastom, Ewing-Sarkom Tumorfamilie, Rhabdomyosarkom, Lymphome umfassend Non-Hodgkin-Lymphome, kutane T-Zell-Lymphome, primäre Lymphome des zentralen 35 Nervensystems, Morbus Hodgkin, Leukämien umfassend akute

Leukämien, chronische myeloische und lymphatische Leukämien, Plasmazell-Neoplasmen, myelodysplastische Syndrome, paraneoplastische Syndrome, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritoneale Karzinomastose, Immunsuppression-bezogene Malignität umfassend AIDS-bezogene Malignitäten wie Kaposi-Sarkom, AIDS-assoziierte Lymphome, AIDS-assoziierte Lymphome des zentralen Nervensystems, AIDS-assoziiierter Morbus Hodgkin und AIDS-assoziiierter anogenitale Tumoren, Transplantations-bezogene Malignitäten, metastasierte Tumoren umfassend Gehirnmetastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Knochenmetastasen, pleurale und perikardiale Metastasen und maligne Aszites.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebserkrankung oder der Tumor, die/der behandelt oder verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen der Mammakarzinome, der Gastrointestinaltumore, einschließlich Kolonkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarzinome, Dickdarmkrebs, Dünndarmkrebs, der Ovarialkarzinome, der Zervikalkarzinome, Lungenkrebs, Prostatakrebs, Nierenzellkarzinome und/oder Lebermetastasen.

Im Folgenden soll die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert werden, ohne auf diese beschränkt zu sein.

#### 1. Herstellung von Chelidonin-acetat

1 g Chelidonin werden in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 2 ml Acetanhydrid versetzt. Nach Stehenlassen bei Raumtemperatur (24 h) wird diese Mischung in 100 ml Eiswasser gegossen, das ausgefallene Rohprodukt mit Ether extrahiert und diese Etherphase mehrfach mit Wasser gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und

das zurückbleibende Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,9 g (ca. 85 % d. T.)

5

## 2. Herstellung der Chelidoninester

### Allgemeine Vorschrift:

10 300 mg Chelidonin werden in 30 ml trockenem Chloroform gelöst und die 1,2-fach molare Menge des jeweiligen Säurechlorids hinzugefügt.

Nach Zugabe von 3 ml Pyridin lässt man das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht stehen.

15

### Aufarbeitung/Reinigung:

Nach Hinzufügen weiterer 100 ml Chloroform wird die organische Phase 4- bis 5-mal mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das  
20 zurückbleibende Rohprodukt 1- bis 2-mal aus Ethanol umkristallisiert (Rekristallisation ~ -20 °C).

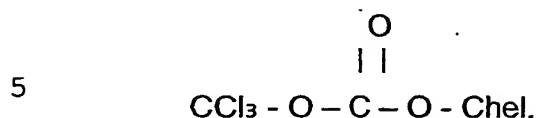
### 2.1. Herstellung von Trifluoressigsäure-chelidoninylester 25 (A101)

Ansatz: 300 mg Chelidonin, 380 mg Trifluoressigsäureanhydrid

30 Ausbeute: 300 mg (81 % d. Th.) Fp = 140 - 42 °C

35

## 2.2. Herstellung von Chelidoninyl-trichlormethyl-kohlensäureester (A102)



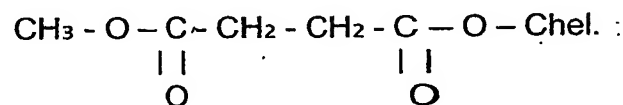
Ansatz: 300 mg Chelidonin, 270 mg Trichlormethylchlorformiat

10

Ausbeute: 200 mg (48,1 % d. Th.) Fp = 154 - 57 °C

## 2.3 Herstellung von Bernsteinsäure-chelidoninyl-methylester (A103)

15



20

Ansatz: 300 mg Chelidonin, 300 mg Bernsteinsäuremethylesterchlorid

Ausbeute: 200 mg (52,9 % d. Th.) Fp = 84 - 85 °C

25

## 3. Herstellung von Chelidoninyl-ethyl-oxalsäurediester

### 3.1 allgemeine Vorschriften für die Umsetzung mit Carbonsäurechloriden und Anhydriden

30

- Chelidonin-Monohydrat und die doppelt molare Menge des entsprechenden Carbonsäurechlorids oder Anhydrids (mit 10 % Überschuss) werden in einen Erlenmeyerkolben eingewogen

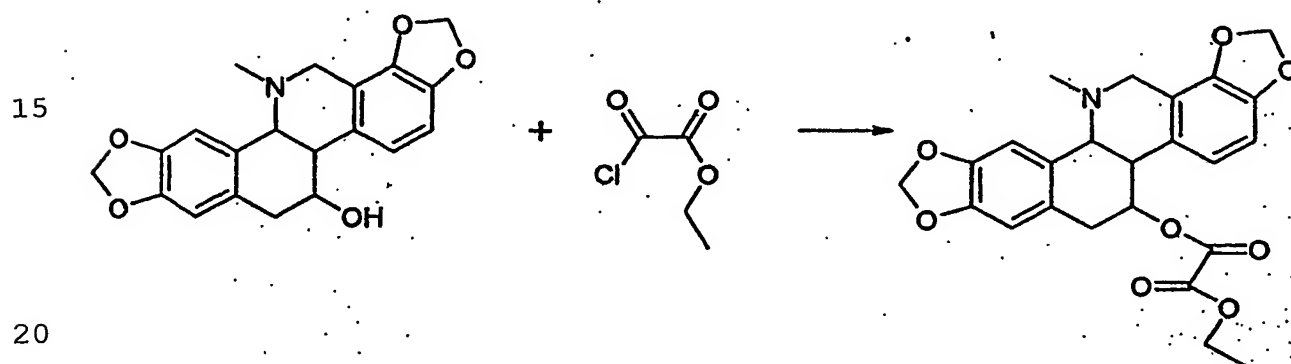
35

- ca. 10 ml Pyridin zugeben

- Reaktionsansatz schütteln und 3 Tage bei Raumtemperatur stehen lassen
- Gemisch in einen Scheidetrichter geben und ca. 20 ml Ether hinzugeben, anschließend 5- bis 6-mal mit Wasser waschen
- Lösungsmittel abdampfen
- Reinigung

Reaktion:

Umsetzung von Chelidonin-Monohydrat (Fluka Ch:425201/1) mit Oxalsäureesterchlorid (Lancaster)



Chelidonin-Monohydrat:  $M=371,39$  g/mol

Oxalsäureesterchlorid:  $M=136,53$  g/mol

Chelidonyl-ethyl-oxalsäurediester:  $M=453,42$  g/mol,

$C_{24}H_{23}NO_8$

Ausbeute: 25,9 % (80,4 mg)

- Einwaage: 0,3106 g Chelidonin-Monohydrat und 0,2805 g Oxalsäureesterchlorid
- Flash-Chromatographie (1 % Triethylamin in einer Heptan-Ether-Mischung 8 : 2 v/v)

Die Umsetzung und die Herstellung von Chelidonyl-ethyl-oxalsäurediester (S2) ist im IR-Spektrum und im MS-Spektrum gezeigt (Fig. 1 und 2).

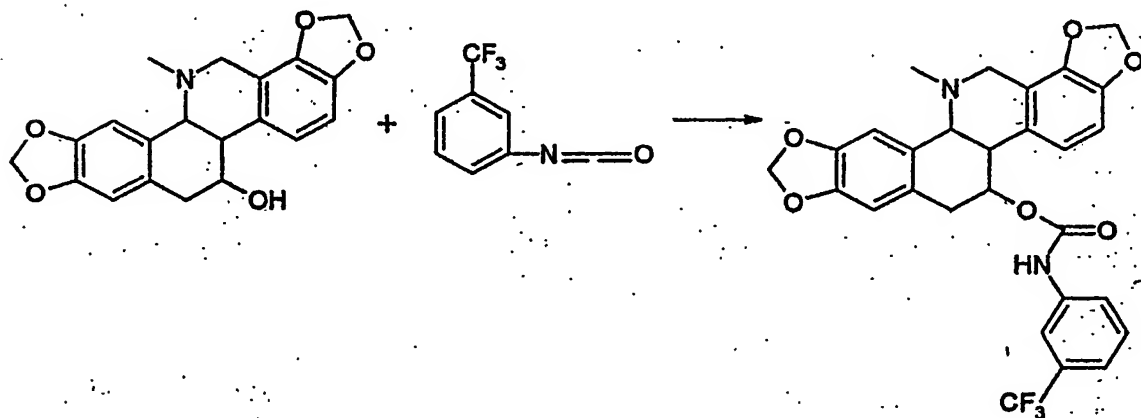
#### 4. Die Herstellung von N-(3-Trifluormethylphenyl)-chelidonyl-urethan

##### 4.1 Allgemeine Vorschriften für das Umsetzen mit Isocyanaten und Isothiocyanaten

- Chelidonin-Monohydrat und die doppelt molare Menge des entsprechenden Isocyanates oder Isothiocyanates (mit 10 % Überschuss) werden in einen Einhalskolben eingewogen
- ca. 40 ml Acetonitril zugeben
- Reaktionsansatz 4 h unter Rückfluss kochen
- Lösungsmittel abdampfen
- Reinigung

Reaktion:

Umsetzung von Chelidonin-Monohydrat (Fluka Ch:425201/1) mit 3-Trifluormethyl-phenylisocyanat (Riedel-de Haën AG)



Chelidonin-Monohydrat: M = 371,39 g/mol

3-Trifluormethylphenylisocyanat: M = 187,11 g/mol

N-(3-Trifluormethylphenyl)-chelidonyl-urethan:

M = 540,47 g/mol, C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Ausbeute: 34,8 % (104,4 mg)

- Einwaage: 0,3001 g Chelidonin-Monohydrat und 0,3502 g N-(3-Trifluormethylphenyl)-chelidonyl-urethan
- Säulenchromatographie (5 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einer Heptan-Essigester-Mischung 8 : 3 v/v)
- Umkristallisieren in Toluol

Die Herstellung von N-(3-Trifluormethylphenyl)-chelidonyl-urethan (S5) wurde anhand der IR- und MS-Spektren gezeigt (Fig. 3 und 4).

#### 5. Herstellung von Chelidonyl-phenylalanylester

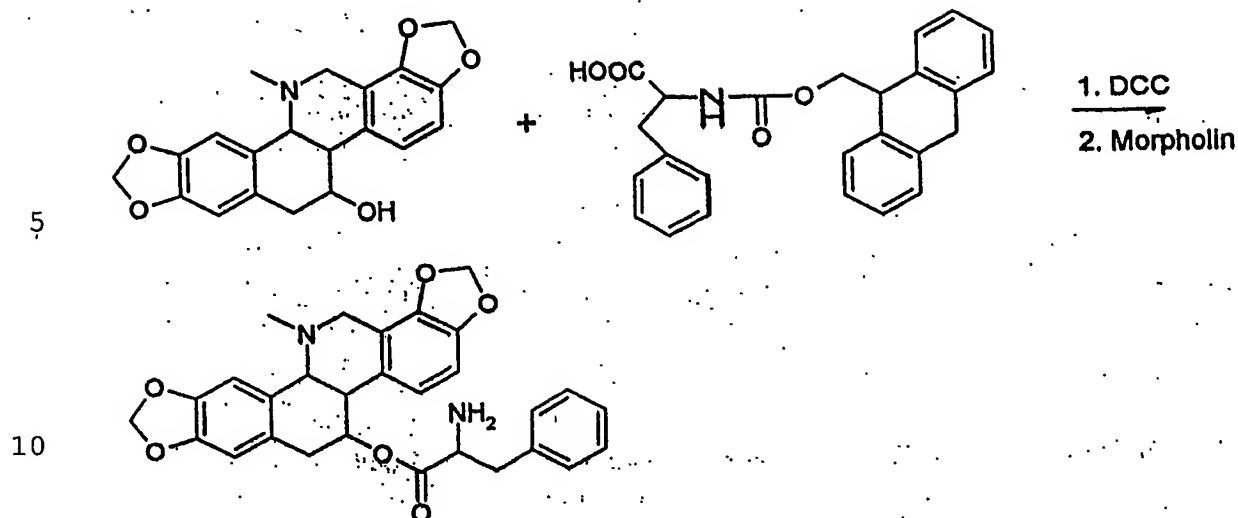
##### 5.1 Allgemeine Vorschriften für die Umsetzung mit FMOC-geschützten Aminosäuren

- Chelidonin-Monohydrat, die äquimolare Menge der FMOC-geschützten Aminosäure und die doppelt molare Menge Dicyclohexylcarbodiimid (mit 10 % Überschuss) werden in einen Einhalskolben eingewogen.
- ca. 50 ml Essigester zugeben
- Reaktionsansatz 3 Tage Rühren bei Raumtemperatur
- Essigester abdampfen
- Entfernen des Dicyclohexylharnstoffes: Tetrachlorkohlenstoff zugeben, erwärmen und heiß filtrieren (Rückstand ist Dicyclohexylharnstoff)
- Tetrachlorkohlenstoff abdampfen
- Entfernen der Schutzgruppe: ca. 4 ml Morpholin hinzugeben und 30 min stehen lassen
- Morpholin abdampfen
- Reinigung

Reaktion:

Umsetzung von Chelidonin-Monohydrat (Fluka Ch:425201/1) mit N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-phenylalanin (Aldrich)





Chelidonin-Monohydrat:  $M = 371,39 \text{ g/mol}$

15 N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-phenylalanin:

$M = 387,44 \text{ g/mol}$

Dicyclohexylcarbodiimid (DCC):  $M = 206,33 \text{ g/mol}$

Chelidonyl-phenylalanylester:  $M = 500,52 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$

Ausbeute: 41,1 % (113,9 mg)

20

- Einwaage: 0,277 g Chelidonin-Monohydrat, 0,2902 g N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-phenylalanin und 0,3662 g Dicyclohexylcarbodiimid
  - Flash-Chromatographie (1 % Triethylamin in einer Heptan-Essigester-Mischung 7 : 3 v/v)
- 25

Die Herstellung von Chelidonyl-phenylalanylester (S9) wurde anhand der IR- und MS-Spektren gezeigt (Fig. 5 und 6).

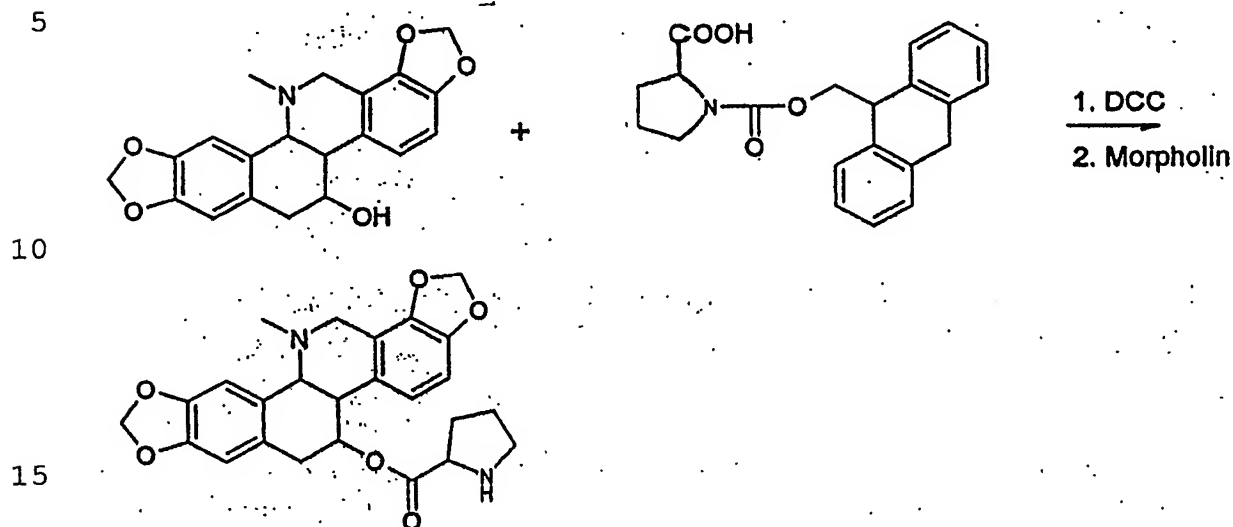
### 30 6. Herstellung von Chelidonyl-propylester

6.1 siehe allgemeine Vorschriften für die Umsetzung mit FMOC-geschützten Aminosäuren

35

Reaktion:

Umsetzung von Chelidonin-Monohydrat (Fluka Ch:425201/1) mit N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-prolin (Aldrich)



Chelidonin-Monohydrat:  $M = 371,39 \text{ g/mol}$

N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-prolin:  $M = 337,38 \text{ g/mol}$

Dicyclohexylcarbodiimid (DCC):  $M = 206,33 \text{ g/mol}$

20 Chelidonyl-propylester:  $M = 450,47 \text{ g/mol}$ ,  $C_{25}H_{26}N_2O_6$

Ausbeute: 36,3 % (101,3 mg)

- Einwaage: 0,2789 g Chelidonin-Monohydrat, 0,2790 g N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-prolin und 0,3705 g Dicyclohexylcarbodiimid
- Flash-Chromatographie (1 % Triethylamin in einer Heptan-Essigester-Mischung 7 : 3 v/v).

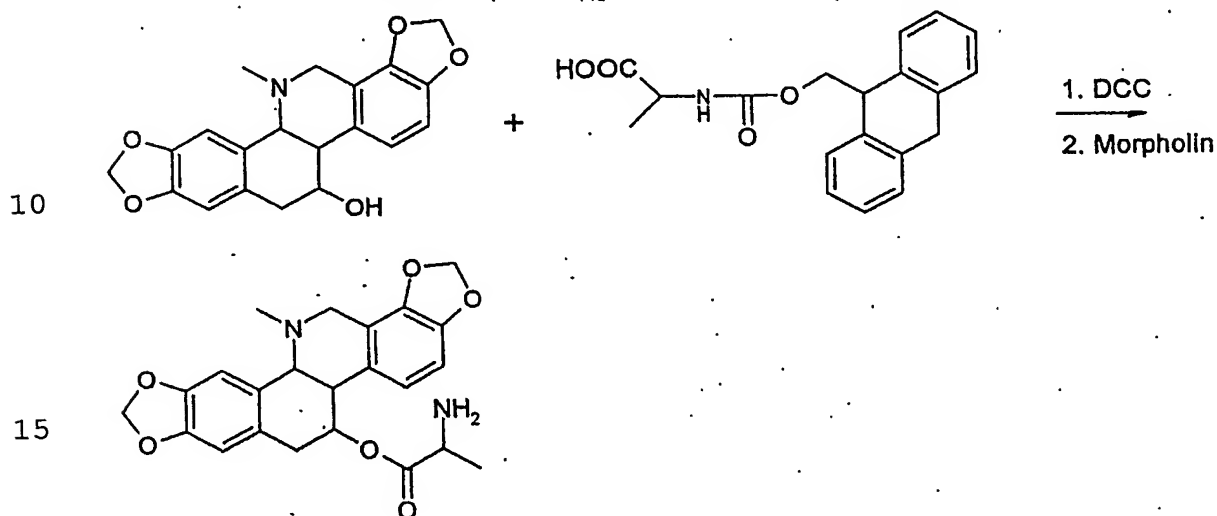
Die Herstellung von Chelidonyl-propylester (S10) wurde anhand der IR- und MS-Spektren gezeigt (Fig. 7 und 8).

## 7. Herstellung von Chelidonyl-alanylester

7.1 siehe allgemeine Vorschriften für die Umsetzung mit Fmoc-geschützten Aminosäuren

Reaktion:

Umsetzung von Chelidonin-Monohydrat (Fluka Ch:425201/1) mit  
 5 N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-alanin (Aldrich)



Chelidonin-Monohydrat: M = 371,39 g/mol

N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-alanin: M = 311,32 g/mol

20 Dicyclohexylcarbodiimid (DCC): M = 206,33 g/mol

Chelidonyl-alanylester: M = 424,43 g/mol, C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Ausbeute: 33,5 % (101,0 mg)

- 25
- Einwäge: 0,3015 g Chelidonin-Monohydrat, 0,2660 g N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-alanin und 0,3698 g Dicyclohexylcarbodiimid
  - Flash-Chromatographie (1 % Triethylamin in einer Heptan-Essigester-Mischung 7 : 3 v/v)

30 Die Herstellung von Chelidonyl-alanylester (S11) wurde anhand der IR- und MS-Spektren gezeigt (Fig. 9 und 10).

Die folgenden Resultate wurden mit einem MTT-Zytotoxizitätstest gewonnen. Die Werte sind IC<sub>50</sub>-Werte in ng/ml. Es  
 35 wird gezeigt, dass Chelidoninyl-trichlormethyl-kohlensäure-

ester eine ähnliche Aktivität wie natives Chelidonin hat; Trifluoressigsäure-chelidoninyester und Bernsteinsäure-chelidoninyl-methyl-ester zeigen eine 5-fache (im Bereich zwischen 4 - 10-fach) und ungefähr 30-fach (im Bereich von 50 - 150-fach) höhere Aktivität zu dem nativen Chelidonin.

	Cheli- donine	Trifluor- essig- säure- chelido- ninyl- ester	Cheli-doninyl- trichlor- methyl- kohlensäure- ester	Bern- stein- säure- cheli- doninyl- methyl- ester
T47D (breast)	200	20	200	20
Colo205 (colon)	370	45	500	3.5
Panc1 (pancreas)	250	60	250	5
BxPC3 (pancreas)	> 8000	30	> 8000	< 3.5
U373MG (astrocyt)	> 8000	> 4000	> 8000	4000
SK-OV3 (ovarian)	nicht getestet	60	nicht getestet	3.5

5

**Patentansprüche**

1. Neue Chelidonin-Derivate mit einer antitumoralen Wirkung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Chelidonin-Acetat, Trifluoressigsäure-Chelidoninylester, Chelidoninyl-trichlormethyl-kohlensäureester, Bernsteinsäure-chelidoninyl-methylester, Chelidonyl-ethyl-oxalsäurediester, N-(3-Trifluormethylphenyl)-chelidonyl-urethan, Chelidonyl-phenylalanylester, Chelidonyl-propylester und/oder Chelidonyl-alanylester.  
10
2. Chelidonin-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die antitumorale Wirkung eine Modulation eines Zellwachstums, einer Zelldifferenzierung und/oder einer Zellteilung ist.  
20
3. Pharmazeutisches Mittel umfassend mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder 2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 3 bis 5, gegebenenfalls zusammen mit einem verträglichen pharmazeutischen Träger, Adjuvants und/oder Vehikel.  
25
4. Pharmazeutisches Mittel nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Träger ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptions-  
30

beschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder Gleitmittel.

- 5 5. Pharmazeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 3 oder 4,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Träger Liposomen, Siosomen und/oder Niosomen sind.
- 10 6. Verwendung eines Chelidonin-Derivates gemäß Anspruch 1 oder 2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 3. bis 5 zur Prophylaxe, Therapie, Verlaufskontrolle und/oder Nachbehandlung von mit Zellwachstum, -differenzierung und/oder -teilung im Zusammenhang stehenden Krankheiten.
- 15 7. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
die Krankheit ein Tumor ist.
- 20 8. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
die Tumorerkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe der neoplastischen Tumoren, der endzündlichen Tumoren und/oder der Abzesse, Ergüsse und Ödeme.
- 25 9. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
der Tumor ein solider Tumor oder eine Leukämie ist.
- 30 10. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
der solide Tumor ein Tumor des Urogenitaltraktes und/oder des Gastrointestinaltraktes ist.

11. Verwendung nach Anspruch 6,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
der Tumor ein Kolonkarzinom, ein Magenkarzinom, ein  
Pankreaskarzinom, ein Dünndarmkrebs, ein Ovarialkarzi-  
nom, ein Zervikalkarzinom, ein Lungenkrebs, ein Prosta-  
takrebs, ein Mammakarzinom, ein Nierenzellkarzinom, ein  
Hirntumor, ein Kopf-Halstumor, ein Leberkarzinom  
und/oder eine Metastase dieser Tumoren ist.
12. Verwendung nach Anspruch 6,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
der solide Tumor ein Mamma-, Bronchial-, Kolorektal-  
und/oder Prostatakarzinom und/oder eine Metastase die-  
ser Tumoren ist.
13. Verwendung nach Anspruch 6,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
der Tumor des Urogenitaltraktes ein Harnblasenkarzinom  
und/oder eine Metastase dieser Tumoren ist.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 bis 13,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verlaufskontrolle eine Überwachung der Wirksamkeit  
einer Antitumorbehandlung ist.
15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder  
2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der  
Ansprüche 3 bis 5 zur Prophylaxe, Prävention, Diagnose,  
Verminderung, Therapie, Verlaufskontrolle und/oder  
Nachbehandlung einer Metastasierung, einer Invasion  
und/oder einer Angiogenese eingesetzt werden.

16. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verlaufskontrolle eine Überwachung der Wirksamkeit  
einer Antitumorbehandlung ist.
- 5
17. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder  
2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der  
10 Ansprüche 3 bis 5 in einer Kombinationstherapie ver-  
wendet werden.
18. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
15 die Kombinationstherapie eine Chemotherapie, eine Zy-  
tostatikabehandlung und/oder eine Strahlentherapie um-  
fasst.
19. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
20 die Kombinationstherapie eine adjuvante biologisch-spe-  
zifizierte Therapieform umfasst.
20. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
25 die Therapieform eine Immuntherapie ist.
21. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur  
Erhöhung der Sensitivität von Tumorzellen gegenüber  
30 Zytostatika und/oder Strahlen.
22. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur  
Hemmung der Vitalität, der Proliferationsrate von Zel-  
len, zur Induktion von Apoptose und/oder eines Zell-  
35 zyklus-Arrests.



23. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder  
5 2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der  
Ansprüche 3 bis 5 als Gel, Puder, Pulver, Tablette,  
Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung,  
Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli,  
Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet und  
10 angewendet werden.
24. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder  
15 2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der  
Ansprüche 3 bis 5 in einer Konzentration von 0,1 bis  
99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95,0, besonders bevorzugt  
von 20,0 bis 80,0 Gewichtsprozent in einer Zubereitung  
vorliegen.
- 20 25. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Zubereitung oral, subkutan, intravenös, intra-  
muskulär, intraperitoneal und/oder topisch gesetzt  
25 wird.
26. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder  
30 2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der  
Ansprüche 3 bis 5 in Gesamtmengen von 0,05 bis 500 mg  
pro kg, bevorzugt von 5 bis 100 mg pro kg Körper-  
gewicht, je 24 Stunden eingesetzt werden.

27. Verfahren zur Herstellung der Chelidonin-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Chelidonin-Acetat durch Umsetzung von Chelidonin mit Pyridin und Acetanhydrid erhalten wird.
28. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mischung aus Chelidonin, Pyridin und Acetanhydrid bei Raumtemperatur für mindestens 12 Stunden inkubiert wird und folgend diese Mischung in Eiswasser gegossen wird, wobei ein Rohprodukt ausfällt und das Rohprodukt mit Ether extrahiert wird.
29. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass Trifluoressigsäure-Chelidonylester, Chelydonyl-Trichlormethyl-Kohlensäureester und/oder Bernsteinsäure-Chelidoninyl-Methylester durch Umsetzung von Chelidonin mit Chloroform und dem jeweiligen Säurechlorid erhalten werden, wobei dem Gemisch aus Chelidonin, Chloroform und dem jeweiligen Säurechlorid Pyridin zugesetzt wird und die so erhaltene Mischung bei Raumtemperatur für mindestens 4 Stunden inkubiert wird.
30. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass Chelidonyl-Ethyl-Oxalsäurediester durch die Umsetzung von Chelidonin-Monophosphat und Oxalsäureesterchlorid gewonnen wird.
31. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass

N-(3-Trifluormethylphenyl)-chelidonyl-urethan durch die Umsetzung von Chelidonin-Monohydrat mit 3-Trifluormethylphenylisocyanat gewonnen wird.

- 5 32. Verfahren nach Anspruch 27,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
Chelidonyl-phenylalanylester durch die Umsetzung von  
Chelidonin-Monohydrat mit N-(9-Fluorenylmethoxy-  
carbonyl)-L-phenylalanin gewonnen wird.
- 10 33. Verfahren nach Anspruch 27,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
Chelidonyl-prolylester durch die Umsetzung von Chelido-  
nin-Monohydrat mit N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-  
15 prolin gewonnen wird.
34. Verfahren nach Anspruch 27,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
Chelidonyl-alanylester durch die Umsetzung von Chelido-  
20 nin-Monohydrat mit N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-  
alanin gewonnen wird.
35. Verfahren zur Behandlung einer Tumorerkrankung,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
25 mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder  
2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der  
Ansprüche 3 bis 5 mit einem Organismus, bevorzugt einem  
Menschen oder einem Tier, in Kontakt gebracht werden.
- 30 36. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
das In-Kontakt-Bringen oral, über Injektion, topisch,  
vaginal, rektal und/oder nasal erfolgt.

37. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung einer Tumorerkrankung, dadurch gekennzeichnet, dass  
mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder  
2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der  
Ansprüche 3 bis 5 mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger eingesetzt werden.
38. Kit umfassend mindestens ein Chelidonin-Derivat gemäß  
Anspruch 1 oder 2 und/oder ein pharmazeutisches Mittel  
gemäß einem der Ansprüche 3 bis 5 gegebenenfalls mit  
einer Information zum Kombinieren der Inhalte des Kits.
39. Verwendung des Kits nach dem vorhergehenden Anspruch  
zur Prophylaxe oder Therapie von Tumorerkrankungen.

U:\Service\sz-1

08/21/03 09:52:27

S2 -453.42

Schmidt

S#: 1 RT: 0.04 AV: 1 NL: 7.58E7

T: + c Full ms [ 50.00 - 1500.00]

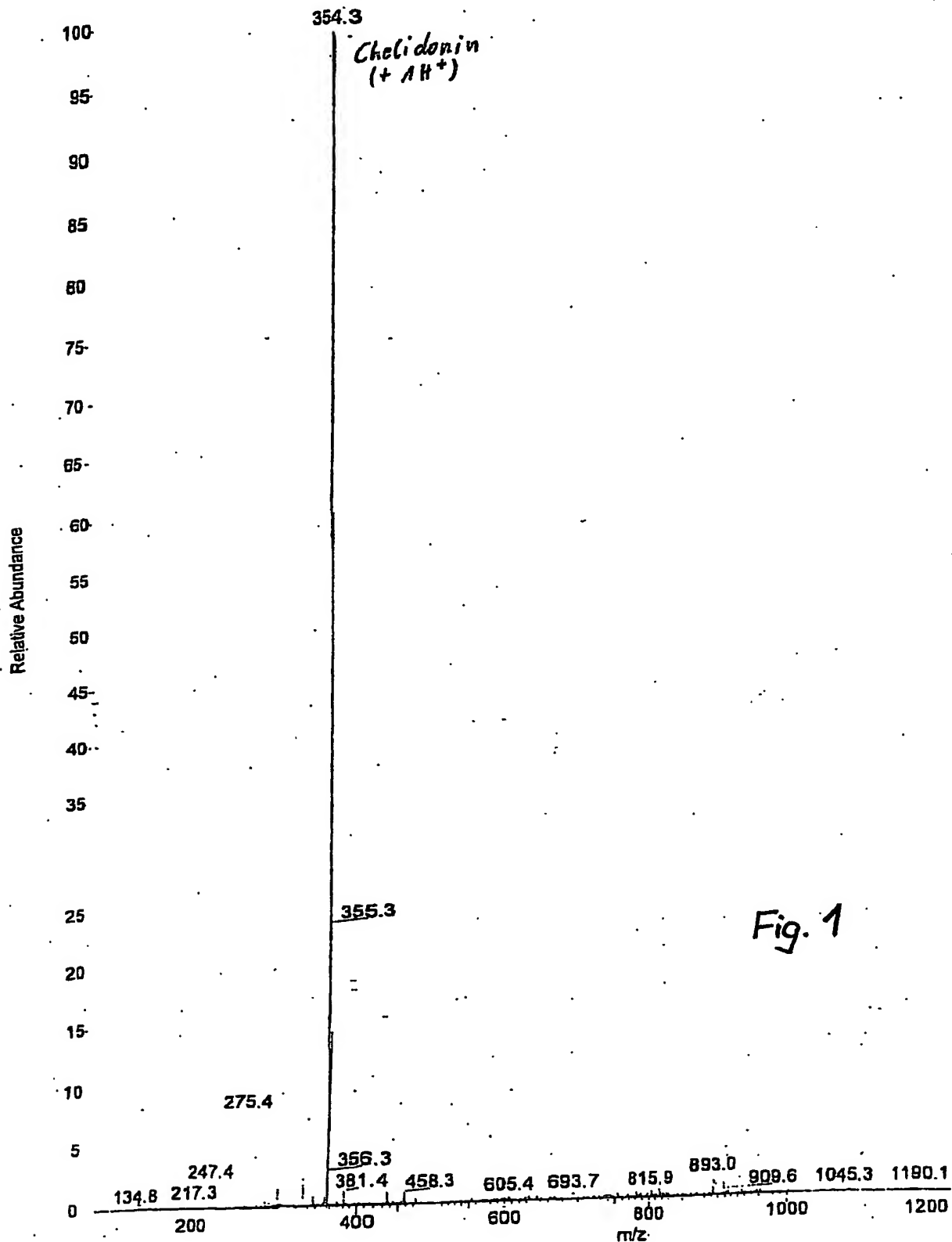


Fig. 1

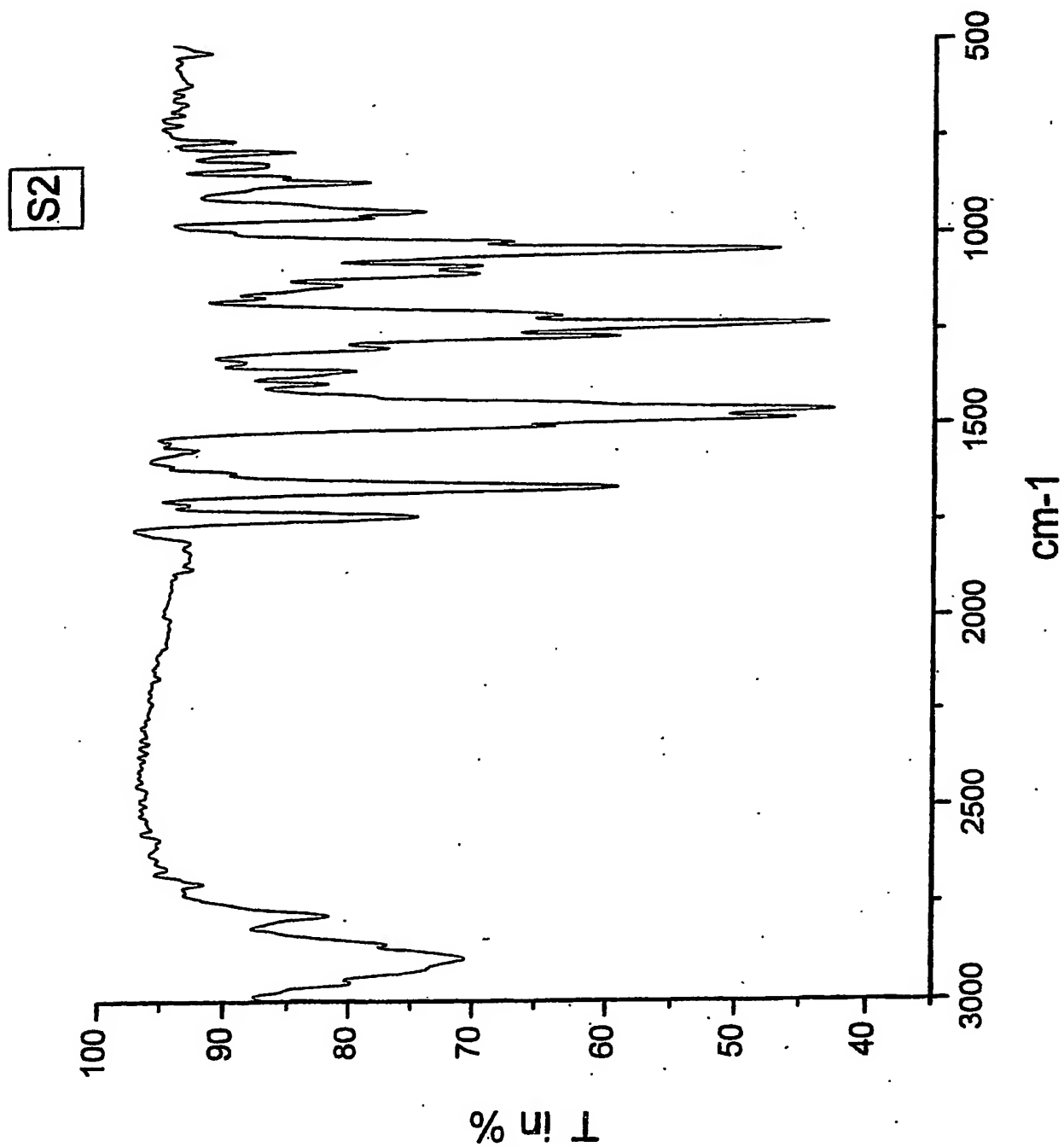


Fig. 2

D:\Service\5-1

08/21/03 10:11:05

S5 -540.47

Schmidt

S#: 1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.16E6

T: + c Full ms [ 50.00 - 1500.00]

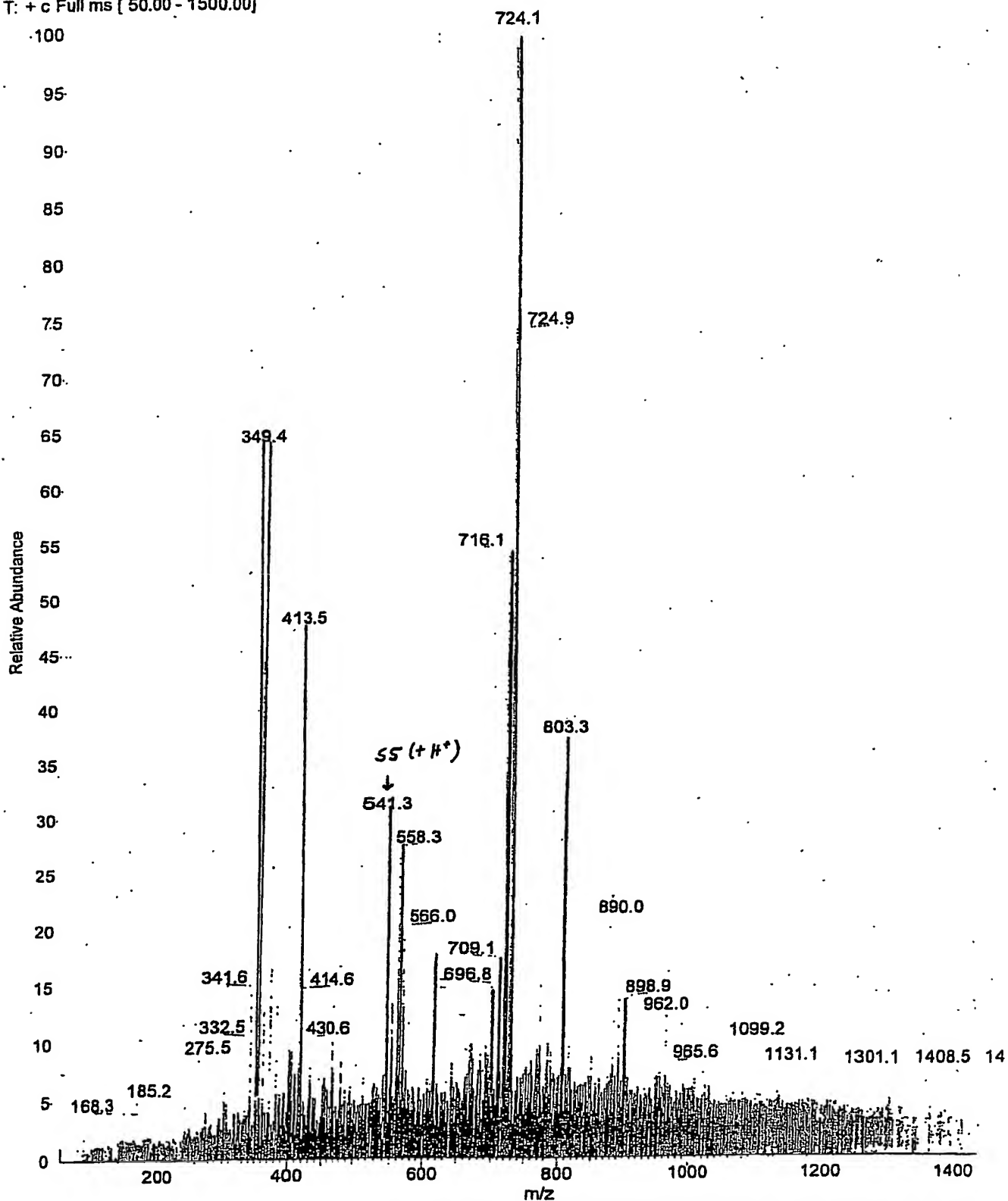


Fig. 3

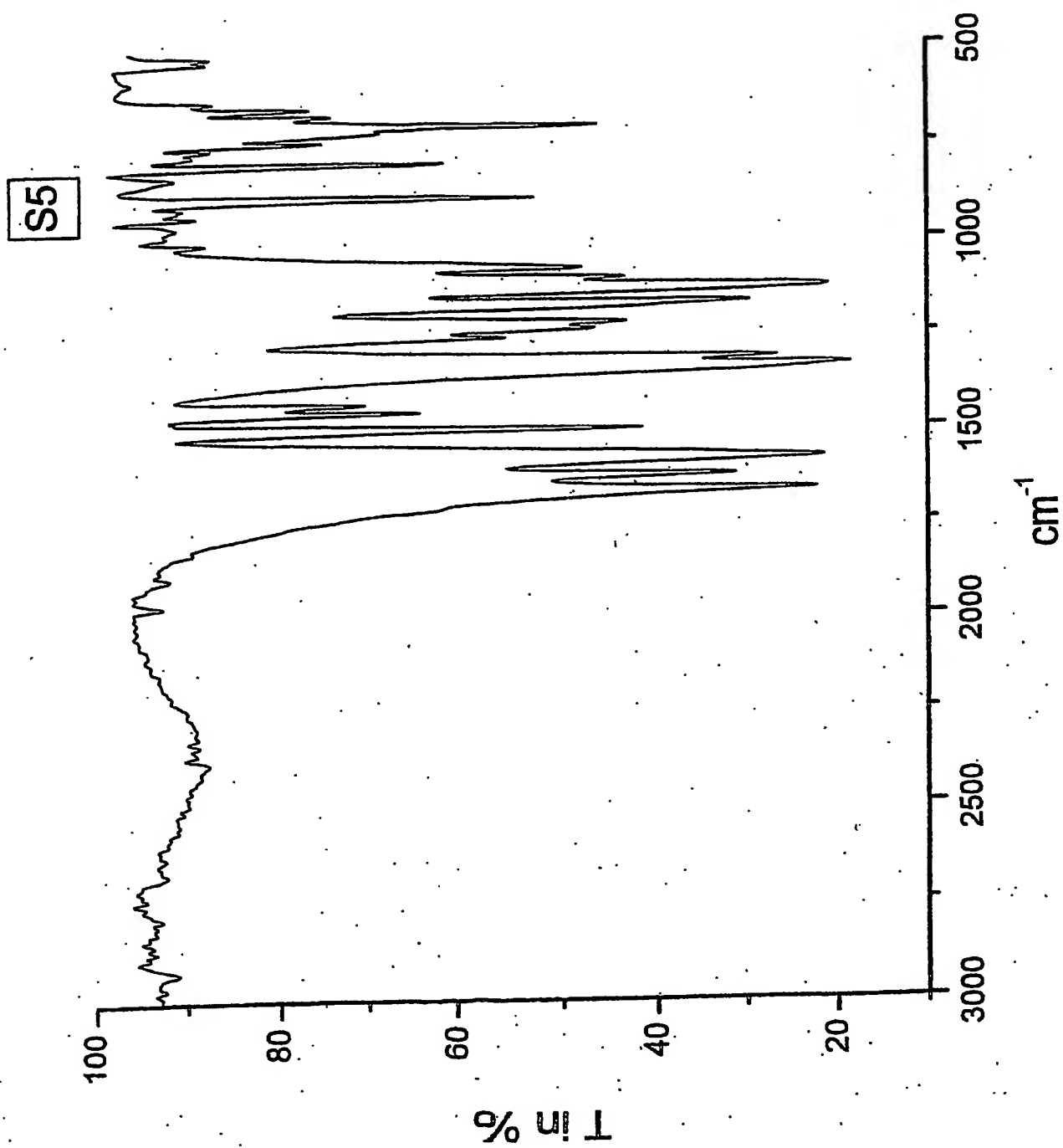


Fig. 4



D:\Service\9-1  
Schmidt

08/21/03 10:22:13

S9 -500.52

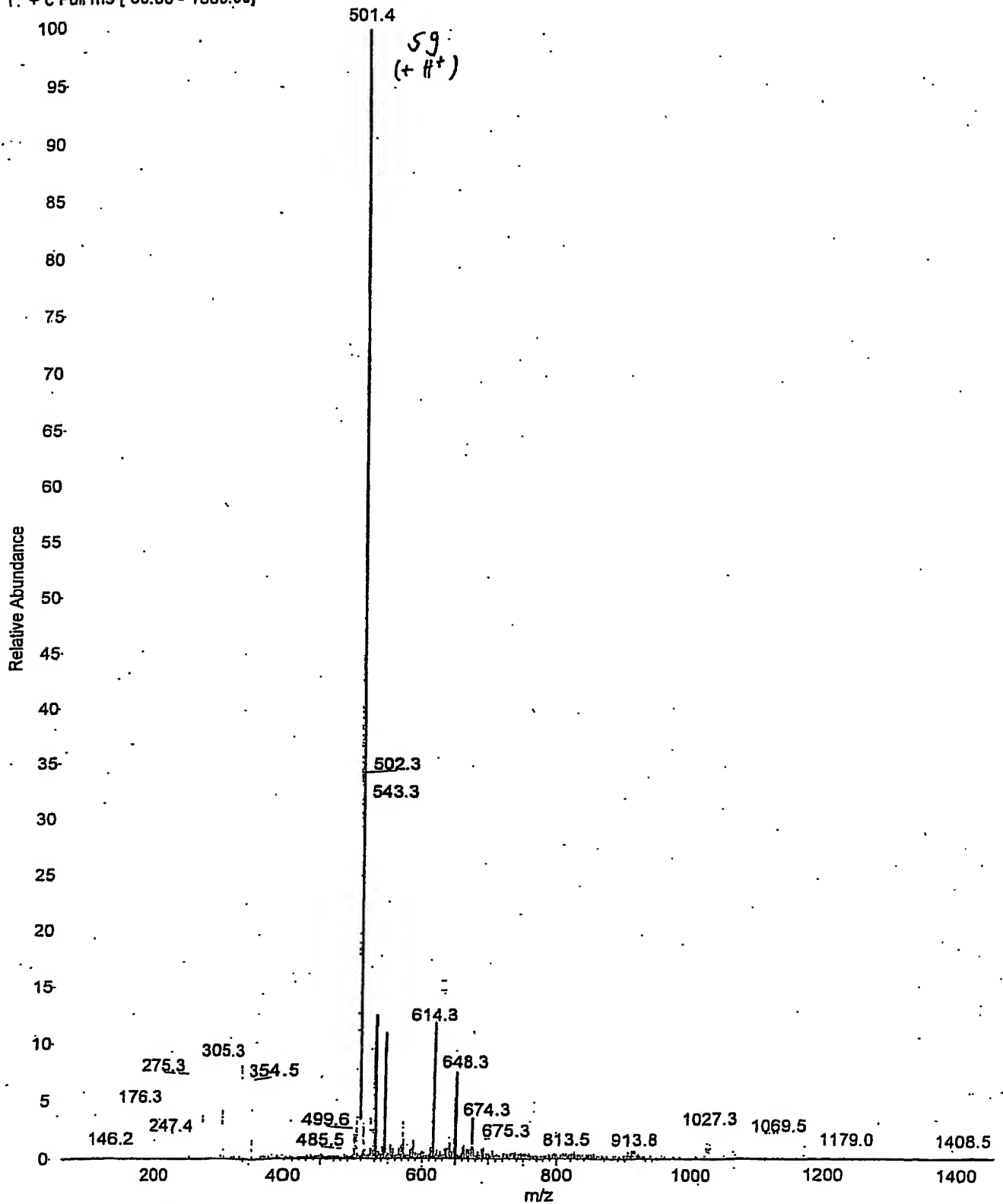
S#: 1 RT: 0.02 AV: 1 NL: 3.78E7  
T: + c Full ms [ 50.00 - 1500.00]

Fig. 5

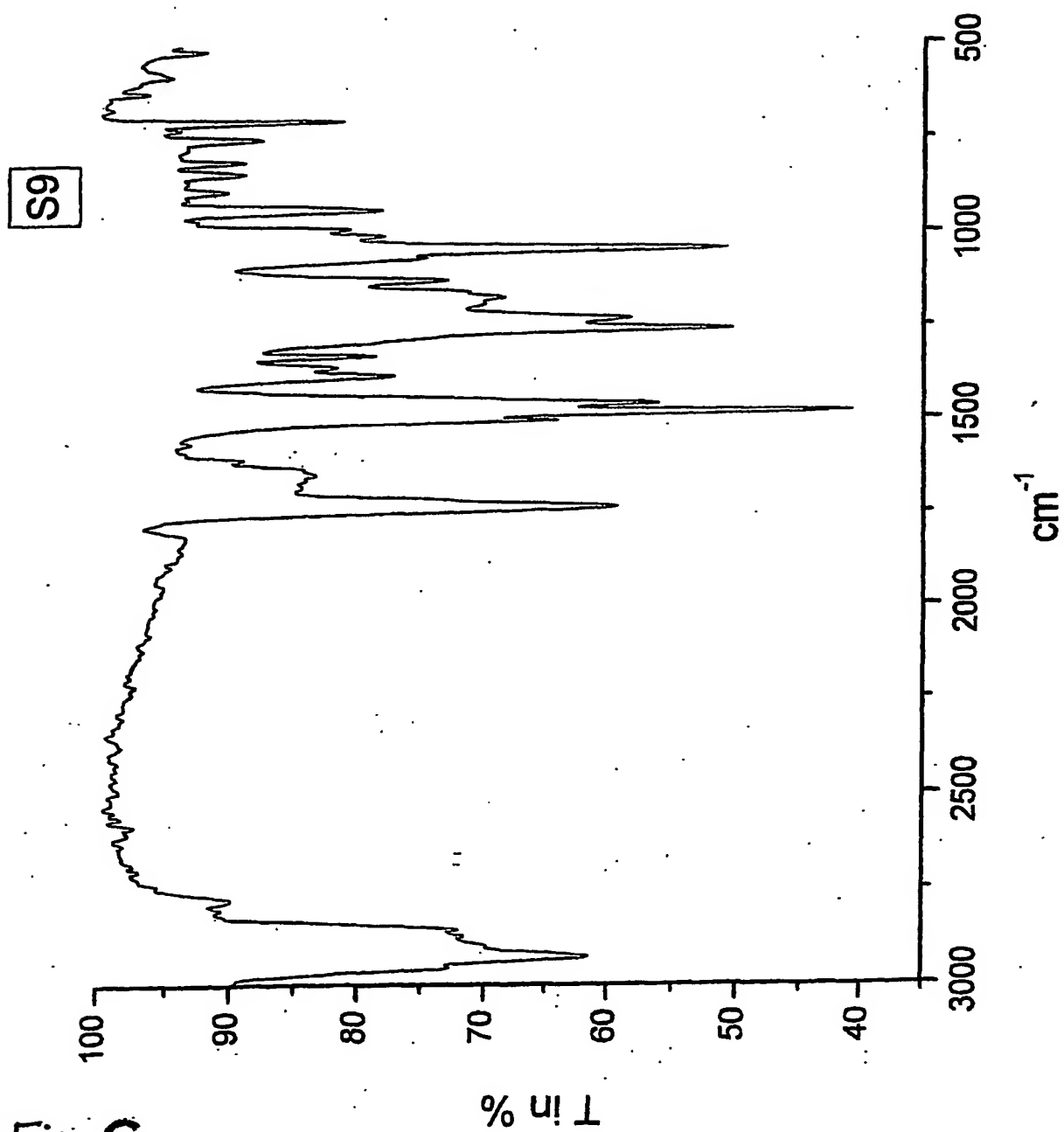
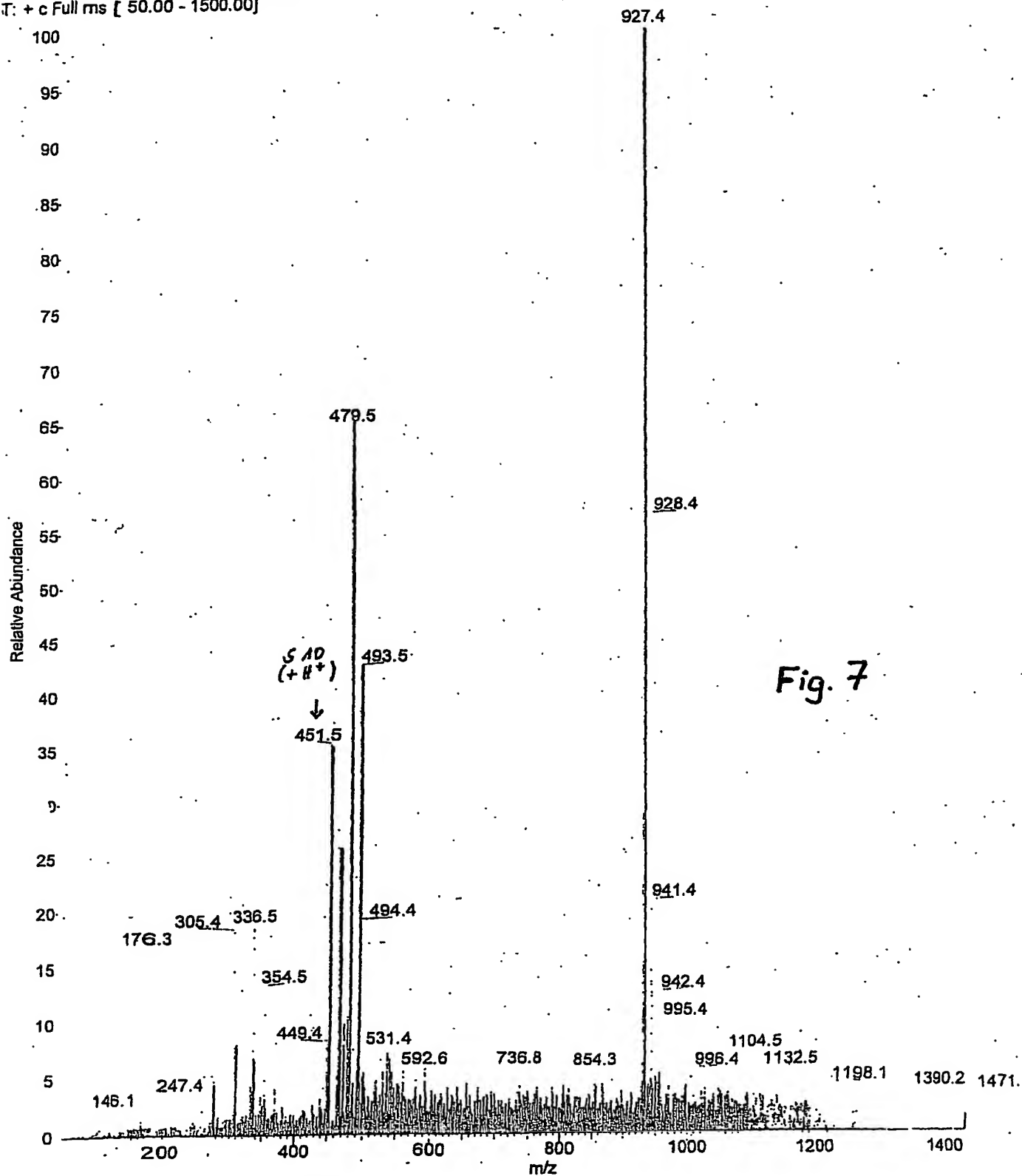


Fig. 6

D:\Services\10-1  
Schmidt

08/21/03 10:58:38

S10-450.47

S#: 1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 8.80E6  
T: + c Full ms [ 50.00 - 1500.00]

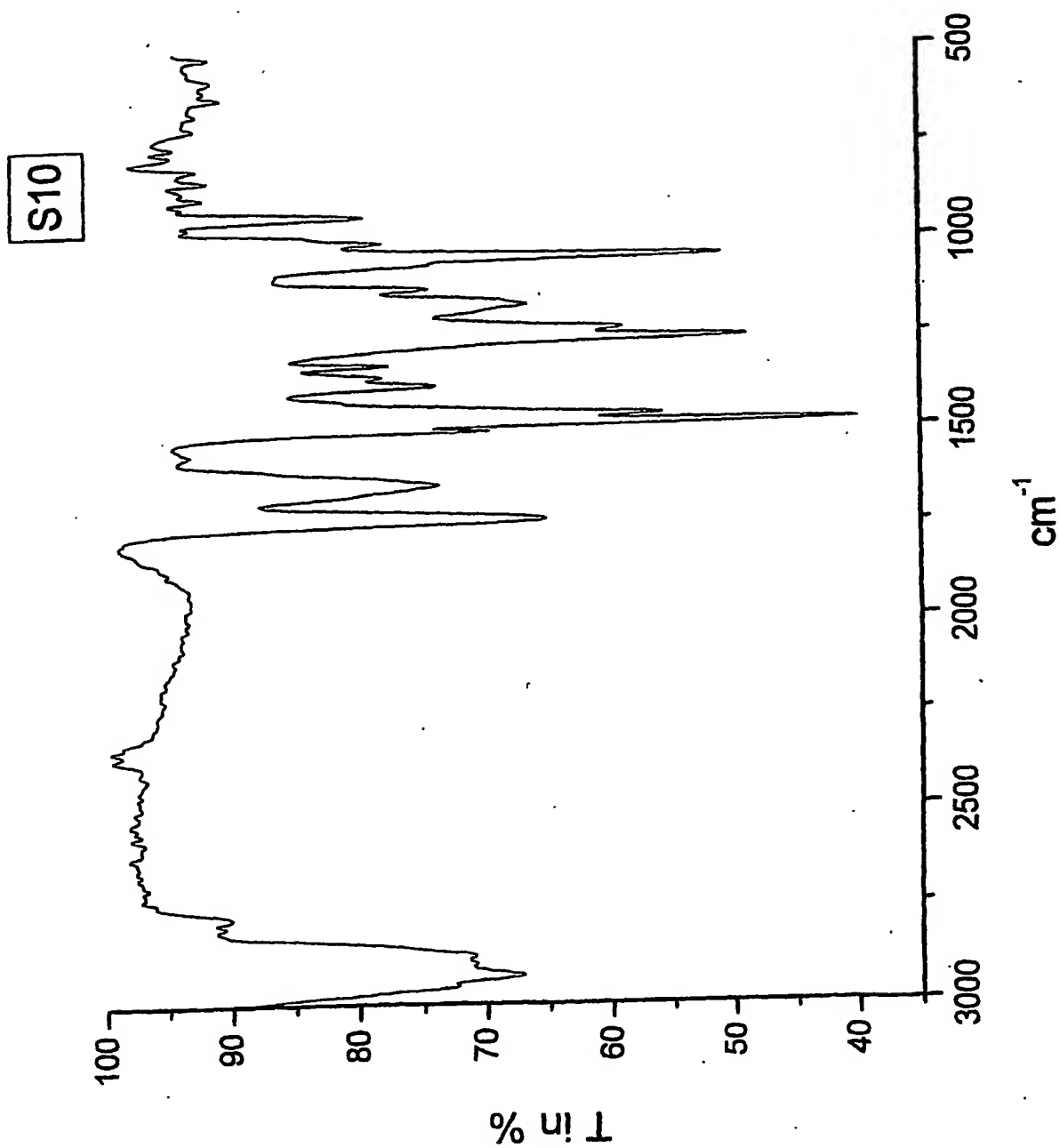


Fig. 8

D:\Service1-1  
Schmidt

08/21/03 11:06:49

S11\_424.43

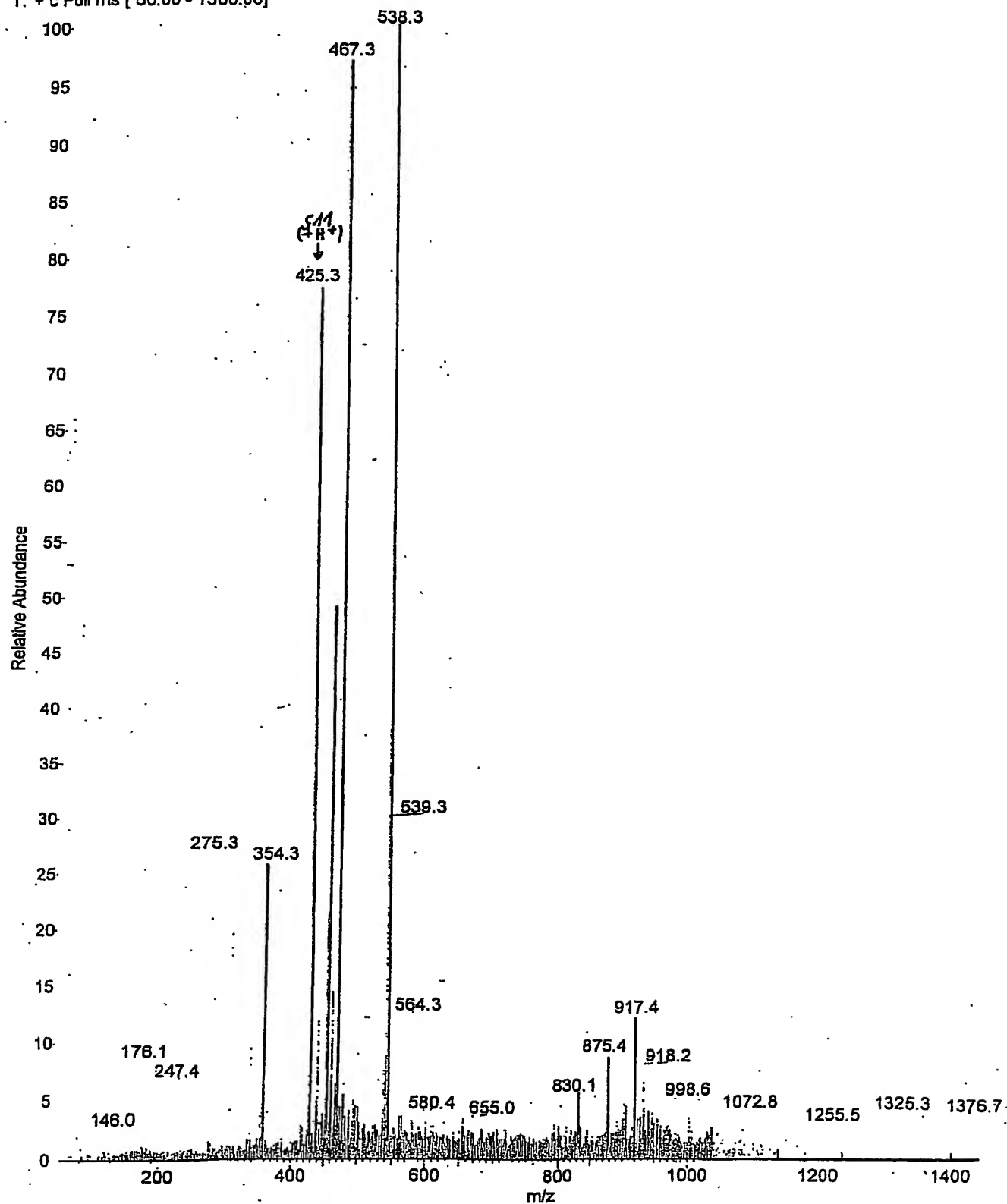
S#: 1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 8.08E6  
T: + c Full ms [ 50.00 - 1500.00]

Fig. 9

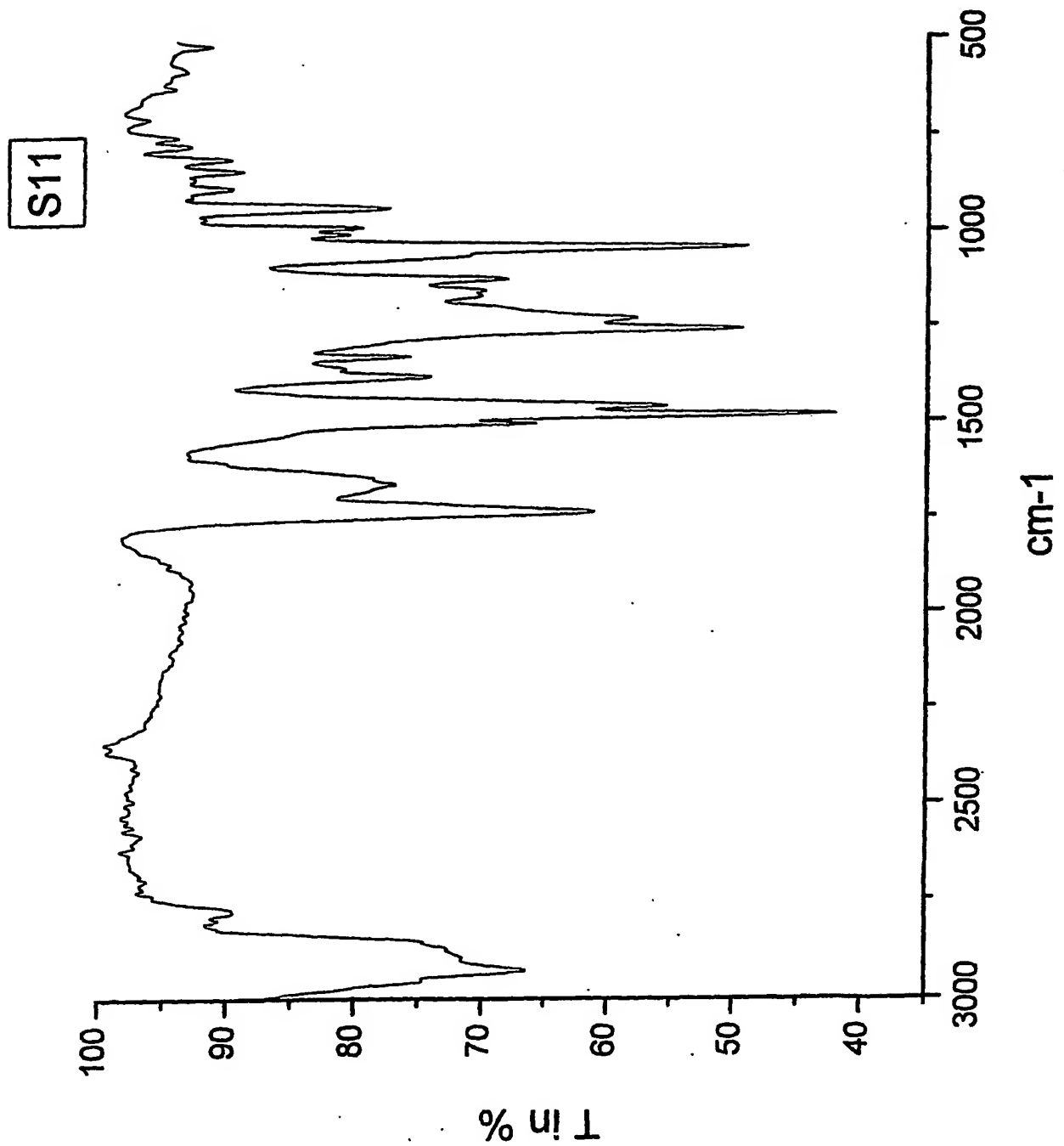


Fig. 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03702

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D491/14 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/092085 A (CHAE SOO-WAN ; EUN JAE-SOON (KR); JUNG YOUNG HOON (KR); KIM DAE-KEUN ( ) 21 November 2002 (2002-11-21) scheme 1-5 page 1, line 5 - page 1, line 6; claims; compound 4	1-5, 27-38
X	GRYNKIEWICZ G ET AL: "Synthesis and biological activity of O-acyl and O-alkyl chelidonine derivatives" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 36, no. 11-12, November 2001 (2001-11), pages 951-960, XP004400915 ISSN: 0223-5234 Seite 953, Verbindung 3a abstract	1-5, 27-38

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2004

Date of mailing of the international search report

21/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 03/03702

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

**Although claims 6 to 16 and 39 refer to a method of treatment for the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.**

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/03702

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02092085	A	21-11-2002	WO	02092085 A1	21-11-2002
			US	2004097533 A1	20-05-2004

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03702

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D491/14 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/092085 A (CHAE SOO-WAN ; EUN JAE-SOON (KR); JUNG YOUNG HOON (KR); KIM DAE-KEUN ( ) 21. November 2002 (2002-11-21) scheme 1-5 Seite 1, Zeile 5 - Seite 1, Zeile 6; Ansprüche; compound 4	1-5, 27-38
X	GRYNKIEWICZ G ET AL: "Synthesis and biological activity of O-acyl and O-alkyl chelidone derivatives" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 36, Nr. 11-12, November 2001 (2001-11), Seiten 951-960, XP004400915 ISSN: 0223-5234 Seite 953, Verbindung 3a Zusammenfassung	1-5, 27-38



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

13. Juli 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 03/03702

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 6-16 und 39 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören**

PCT/DE 03/03702

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Januar 2004)